

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 79 12395

(54) Nouveaux dérivés substitués d'arylamines et d'arylguanidines, leurs procédés de préparation et médicaments les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³) : C 07 C 129/12; A 61 K 31/155, 31/21, 31/395; C 07 C 79/46, 101/52, 103/76, 143/68, 143/78, 153/07; C 07 D 207/416, 237/10, 295/04.

(22) Date de dépôt..... 16 mai 1979, à 14 h 6 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 50 du 12-12-1980.

(71) Déposant : Société dite : CHOAY SA, société anonyme, résidant en France.

(72) Invention de : Patrick Choay, Dominique Olliero, Edgar Sache et Camille Georges Wermuth.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Ores,
6, av. de Messine, 75008 Paris.

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines, à leurs procédés de préparation et aux applications thérapeutiques de ces nouveaux dérivés.

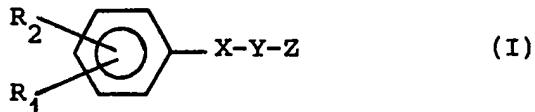
L'on connaît un certain nombre de dérivés d'arylguanidines, notamment des esters d'acide 3-ou 4-guanidino-benzoïque, et plus particulièrement le benzylester, le cyanophénylester, l'aminophénylester, le nitrophénylester, de l'acide-4-guanidino-benzoïque [(cf. Markwardt, Walsmann, Stürzebecher, Landmann et Wagner : "Synthetische Inhibitoren von Serinproteininasen", PHARMAZIE, 28, H.5 (1973, page 326 et suivantes)], ainsi que des esters de l'acide 4-amidino-benzènesulfonique et des composés diamidino-phényliques, tels que, par exemple, la 4,4'-diamidinodiphénylamine [cf. même Publication, ainsi que GERATZ, TDH, 23, 486 (1970)] dont l'activité inhibitrice à l'égard de sérine-protéases telles que la trypsine, la plasmine et la thrombine, a été mise en évidence. La Littérature [cf. MIX et TRETTIN : Demande de Brevet allemand publiée sous le n° 1 905 813] a également décrit des benzyl- ou des phényl-4-guanidinobenzoates qui peuvent être substitués en position 3 par un groupement nitro-, CN, phényle ou méthylester ou un atome de chlore, ou par un groupement amine en position 4 et qui présentent des propriétés d'inhibition de la protéolyse du N_{α} -benzoylarginine-p-nitroanilide et d'activation autocatalytique du trypsinogène. L'on connaît également le p-nitrophényl-p'-guanidinobenzoate, HCl - ou NPGB - (cf. brevet américain n° 3 520 918) qui est utilisé comme agent de titration pour déterminer la concentration de l'activité de la trypsine, de la thrombine et de la plasmine. TAMURA, HIRADO, OKAMURA, MINATO et FUJII [Biochimica et Biophysica Acta, 484 (1977) pages 417-422] ont testé les propriétés d'inhibition de la trypsine, de la plasmine, de la kallicréine, de la thrombine, de la C_1 et de la C_1 estérase, de plusieurs substances synthétiques, parmi lesquelles celles du N,N-diméthylamino-p-(p'-guanidinobenzoyloxy)-benzoylglycolate et du N,N-diméthylamino-p-(p'-guanidinobenzoyloxy)-diphénylglycolcarbonyloxyglycolate. Il a en outre été proposé d'utiliser pour le traitement des thromboses, des dérivés de la L-arginine substitués sur l'atome d'azote N².

La Demanderesse a trouvé à présent une nouvelle série de dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines qui se distinguent par le fait que leur synthèse est relativement facile à réaliser, avec de très

bons rendements, intéressants du point de vue industriel et par le fait qu'ils présentent différentes activités thérapeutiques de grande valeur, et en particulier, pour un certain nombre d'entre eux, une activité inhibitrice très marquée à l'égard des sérine-protéases, et pour d'autres composés de la série des nouveaux dérivés d'arylaminés et d'arylguanidines conformes à l'invention, une activité bactériostatique significative, alors que d'autres composés encore de cette série présentent des propriétés fungistatiques.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I ci-après :

15



dans laquelle :

X représente un groupement $-CO-$ ou $-SO_2-$

20

Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupement $-NH-$,

25

R_1 représente un groupement guanidine (G) éventuellement substituée, un atome d'hydrogène, un groupement amine éventuellement substituée, un groupement nitro-,

25

R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement alkyle ou alcoxy-,

Z représente :

30

- un atome d'hydrogène, sous réserve que dans le cas où R_1 est un groupement guanidine, il soit en position 3 et que R_2 ne représente pas alors un atome d'halogène en position 4,

- ou un groupement cyclique, en particulier un groupement aryle substitué ou non,

- un groupement naphtyle,

- ou un groupement hétérocyclique tel, notamment, qu'un groupement pyrimidyle, morpholinyle, succinimido-, par exemple, lequel groupement hétérocyclique peut être substitué ou non,

35

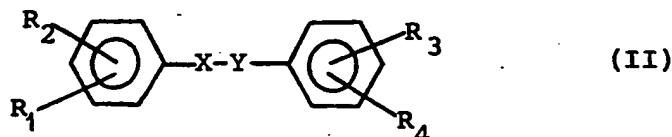
- sous la réserve toutefois que dans le cas où Z est un groupement naphtyle, X et Y ne représentent pas conjointement le groupement $-CO-O-$ si

40

R_1 est en position 4,
ainsi que les énantiomères de ces dérivés et les sels d'addition avec des acides de ceux-ci.

5 Selon une caractéristique avantageuse de l'objet de l'invention, les nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines de formule générale I ci-dessus, dans lesquels Z représente un groupement aryle substitué ou non, sont caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale II ci-après:

10



dans laquelle :

15 X et Y ont la même signification que ci-dessus,
 R_1 et R_4 qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupement guanidine (G) éventuellement substituée, un atome d'hydrogène, un groupement nitro-, un groupement amine éventuellement substituée,

20 R_2 et R_3 qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement a l k y l e ou alcox y-, un groupement alcoxycarbonyle, acyloxy- ou aryl-

25 carbonyle, un groupement thioalkyle ou sulfo-alkyle, un groupement amide ou sulfamide éventuellement substitué, une fonction ester ou aldéhyde, un groupement morpholino-, morpholinamido- ou morpholinosulfonamido- éventuellement substitués, ou un groupement hydroxy-, ou, conjointement avec le groupement phényle, un groupement naphtyle, étant bien entendu que R_1 doit être différent de R_2 , et que R_4 doit être différent de R_3 ,

30 35 ainsi que les sels d'addition avec des acides et les énantiomères desdits dérivés de formule générale II.

40 Selon une caractéristique avantageuse de l'objet de l'invention, dans les composés de formule générale I dans lesquels R_1 est un groupement G et Z est différent d'un groupement aryle, et dans lesquels X est un groupement $-CO-$ ou $-SO_2-$

et Y est un atome d'oxygène, Z représente un atome d'hydrogène ou un groupement succinimido- ou pyrimidyle, lorsque le groupement G est en position 3 ou 4, et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement naphtyle dans le cas où G est en position 3 et où R₂ représente un atome d'halogène en position 4.

Selon une autre caractéristique avantageuse de l'objet de l'invention, dans les composés de formule générale II dans lesquels R₁ est un groupement G, le substituant R₃ du noyau phényle lié au groupement Y est, de préférence, dans le cas où X représente un groupement -CO- ou -SO₂- et où Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupement -NH-, un atome d'hydrogène lorsque R₁ est en position 3, un groupement amide ou sulfamide éventuellement substitué, un groupement amine substituée, ou amine non substituée dans le cas où Y représente un groupement -NH-, un groupement alkyle, sulfoalkyle, alcoxy-, alcoxyalkyle, alcoxycarbonyle, morpholinamido-, morpholinosulfonamido-, thioalkyle, nitro- en position 3 ou 4 dans le cas où le groupement R₁ est en position 3 et où Y représente un groupement -NH- ou un atome de soufre, un groupement aldéhyde, ester, hydroxy-, phénylcarbonyle ou un groupement guanidine, tandis que R₂ est un atome d'halogène ou un groupement alkyle ou alcoxy- et se trouve en position 3 lorsque le groupement R₁ est en position 4 et en position 4 lorsque le groupement R₁ se trouve en position 3.

Selon encore une autre caractéristique avantageuse de l'objet de l'invention, dans les composés de formule II dans lesquels R₄ est un groupement G, le substituant R₁ du noyau phényle lié au groupement X est, de préférence, dans le cas où X représente un groupement -CO- ou -SO₂- et où Y représente un atome d'oxygène ou un groupement -NH-, un atome d'hydrogène, un groupement nitro- en position 3 ou 4, ou un groupement guanidine en position 3 ou 4, tandis que R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en position 4 ou en position 3 ou un groupement alcoxy- en position 3 ou 4 ou acyloxy- en position 2 ou 4.

Selon une autre caractéristique encore de l'objet de l'invention, dans les composés de formule générale II dans lesquels R₁ est un groupement amine éventuellement substituée, et dans le cas où X représente un groupement -CO- ou -SO₂- et où Y représente un atome d'oxygène, le substituant R₄ du noyau phényle lié au groupement Y est, de préférence, un atome d'hydrogène ou un groupement amino-, et R₃ est, de préférence, un

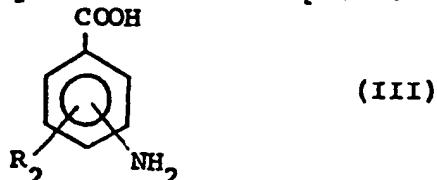
groupement amido- ou sulfamido- éventuellement substitué ou un groupement sulfoalkyle ou thioalkyle, tandis que R_2 est un atome d'hydrogène.

Conformément à une autre disposition avantageuse de 5 l'invention, dans les composés de formule générale II dans lesquels R_4 est un groupement amine éventuellement substitué, le substituant R_1 du noyau phényle lié au groupement X est, de préférence, dans le cas où X représente un groupement -CO- ou -SO₂- et où Y représente un atome d'oxygène ou un groupement 10 -NH-, un atome d'hydrogène, ou un groupement amino-, et R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ou alcoxy-.

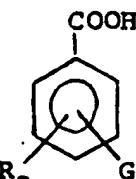
La présente invention a également pour objet les 15 procédés de préparation des dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines de la formule générale I et de leur variante selon la formule générale II.

Conformément à l'invention, les dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines de formule générale I peuvent être obtenus :

- 20 1. soit par guanidination de la partie acylante de la molécule de formule I, c'est-à-dire de la partie de ladite molécule appelée à réagir dans le cadre de l'activité inhibitrice de ces composés à l'égard des sérine-protéases ;
- 25 2. soit par guanidination de la partie non acylante de la molécule de formule I.
- 30 1. La guanidination de la partie acylante des composés de formule générale I peut être réalisée de préférence par l'une des deux voies suivantes :
A - par guanidination préalable d'un acide amino-benzénique de formule générale III ci-après :



35 dans laquelle R_2 a la même signification que ci-dessus,
pour obtenir un acide guanidino-benzénique de formule générale IV ci-après :



(IV)

5

que l'on condense au cours d'une deuxième étape avec un composé de formule générale V ci-après :



(V)

10

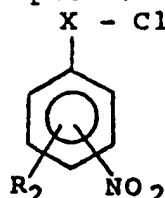
dans lesquels R_2 , Z et Y ont les mêmes significations que ci-dessus,

pour obtenir un composé de formule générale I.

En variante de ce procédé, on peut utiliser à la place de l'acide guanidino-benzénique de formule générale IV, son chlorure d'acide pour la condensation.

15

B - Par condensation préalable d'un composé de formule générale VI ci-après :



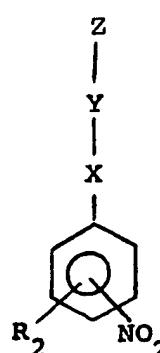
(VI)

20

dans laquelle X est un groupement $-CO-$ ou $-SO_2-$ et R_2 a la même signification que ci-dessus,

25

avec un composé de formule générale V, pour obtenir un composé de formule générale VII ci-après :



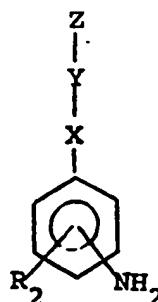
(VII)

30

dont on réduit le groupement nitro- pour obtenir l'amine correspondante de formule générale VIII ci-après :

35

5



(VIII)

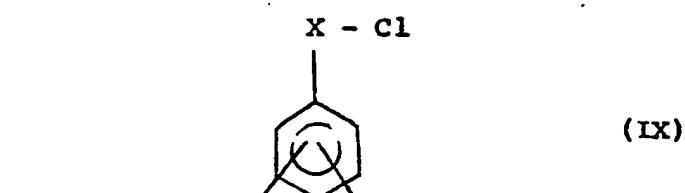
dont on réalise la guanidination en dernière étape pour obtenir un composé de formule générale I.

10

2. La guanidination de la partie non-acyclante des composés de formule générale I peut être réalisée, de préférence, par l'une des deux voies suivantes :

C - On condense au cours d'une première étape, un composé de formule générale IX ci-après :

15



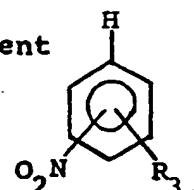
20

où X, R₁ et R₂ ont les mêmes significations que ci-dessus,

avec un composé de formule générale V dans lequel

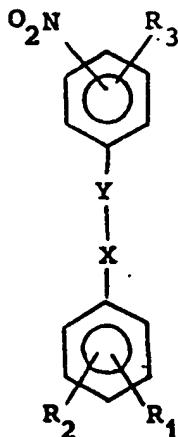
25

Z est un groupement



pour obtenir un composé de formule générale X ci-après :

30



(X)

35

et on réduit, au cours d'une deuxième étape, la

40

fonction nitro- pour obtenir l'amine correspondante de formule générale XI ci-après :

5

10

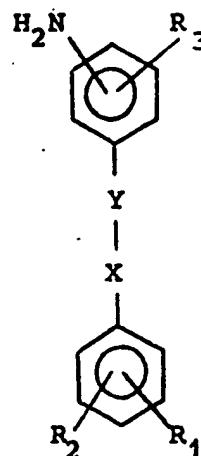
15

20

30

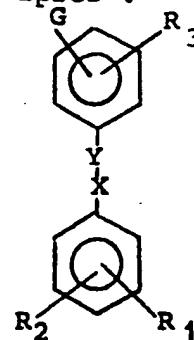
35

40



(XI)

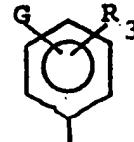
dont on réalise, au cours d'une troisième étape, la guanidination pour obtenir le composé de formule générale II* ci-après :



(II*)

dans laquelle R₁, R₂, R₃, X et Y ont la même signification que ci-dessus.

D - On condense un composé de formule générale IX avec un composé de formule générale V' dans lequel le Z est un groupement :



pour obtenir un composé de formule générale II* dans lequel R₁, R₂, R₃, X et Y ont la même signification que ci-dessus.

Le schéma général des procédés préférés d'obtention des composés de formule générale I, définis dans ce qui précède, est illustré dans la figure unique annexée.

5

10

15

20

25

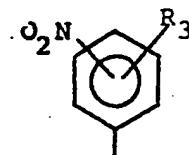
30

35

40

Bien que les indications qui vont suivre n'aient aucun caractère limitatif ou restrictif, on préfère utiliser la voie A (guanidination préalable de la partie acylante des composés de formule générale I) pour les composés carboxyliques et la voie B (guanidination en dernière étape de ladite partie acylante) pour les composés sulfoniques. En ce qui concerne les voies C et D qui réalisent la synthèse des composés guanidinés sur la partie non-acylante (c'est-à-dire sur R_3 de la formule générale I), on préfère utiliser la voie D lorsque R_1 ou R_2 est un groupement $-NO_2$.

E - Pour préparer des diguanidines (dans lesquelles $R_2 = R_4 = G$), on suit tout d'abord la voie A ou la voie B décrites plus haut pour obtenir un composé de formule générale I dans lequel R_1 est un groupe G et Z est un groupe



c'est-à-dire un composé de formule générale X dont on réalise la réduction sélective de la fonction nitro-, puis la guanidination conformément aux deuxième et troisième étapes décrites dans le

procédé C (étapes i et j de la voie C du schéma général représenté à la figure unique).

Les composés de formule I dans lesquels R_1 est un groupement nitro- ou un groupement amine et les composés de formule II dans lesquels R_1 ou R_4 est un groupement nitro- ou un groupement amine constituent avantageusement des produits intermédiaires pour la préparation de composés de formules I et II dans lesquels R_1 ou R_1 et/ou R_4 sont des groupements guanidine (comme c'est le cas notamment des composés nitrés de formules VII et X et des composés aminés de formules VIII et XI qui constituent des produits intermédiaires dans la préparation des nouveaux phénols substitués de formule I ou II dans lesquels R_1 ou R_1 et/ou R_4 sont des groupements guanidines).

Au moins certains de ces composés de formules I et II dans lesquels R_1 , ou R_1 et/ou R_4 sont des groupements nitro- ou amine, présentent également une activité thérapeutique, en sorte que l'invention englobe ces composés en tant qu'ils répondent à la formule générale I ou II, en tant qu'ils sont utiles pour la préparation de dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines par au moins une guanidine, de formule générale I ou II, et en tant que produits doués d'une activité thérapeutique.

La présente invention a en outre pour objet de nouveaux médicaments qui contiennent en tant que constituant actif, au moins un nouveau dérivé substitué d'arylamine et d'arylguanidine 15 de formule générale I. Les nouveaux médicaments conformes à la présente invention présentent notamment une activité protéolytique, et notamment une activité inhibitrice à l'égard des sérine-protéases, une activité bactériostatique et une activité fungistatique. Il semblerait que ces différentes activités 20 thérapeutiques soient liées à la nature des substituants.

C'est ainsi qu'il a été constaté que les dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines conformes à la présente invention qui comportent une fonction guanidine, notamment en para, sur la partie "acylante", c'est-à-dire sur la partie qui réagit avec l'enzyme sérine-protéase à inhiber, telle que thrombine, plasmine ou trypsine, par acylation du résidu sérine de son centre actif, et dont la partie non acylante est toujours un phénol ou un thiophénol, présentent d'excellentes propriétés anticoagulantes, notamment lorsqu'ils présentent en para du phénol, une fonction amide ou sulfamide.

Il a également été constaté que les composés présentant les activités bactériostatiques les plus marquées comportent un groupement guanidine en méta- ou en para- de la partie acylante et comportent un groupement lipophile sur la partie non acylante ; au nombre des composés présentant des propriétés bactériostatiques intéressantes, l'on compte en particulier des composés dont les groupements XY sont des fonctions esters ou amides, des composés comportant une fonction nitro- soit sur la partie acylante, soit sur la partie non acylante, des composés comportant des amines primaires aromatiques acylées portées

par un phénol estérifié ou par un anilide, et des dérivés portant des groupements alcoxy- ou thioalkyle sur la partie non acylante.

5 Les composés doués de propriétés fungistatiques in vitro sont avantageusement des diguanidines, des composés portant une fonction ester sur la partie non acylante et dont la partie acylante porte un groupement guanidine.

10 Outre les dispositions qui précédent, l'invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de la description qui va suivre.

15 L'invention vise plus particulièrement les nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines conformes aux dispositions qui précédent, ainsi que leurs procédés de préparation et les médicaments et réactifs les contenant, de même que les moyens mis en oeuvre pour leur obtention.

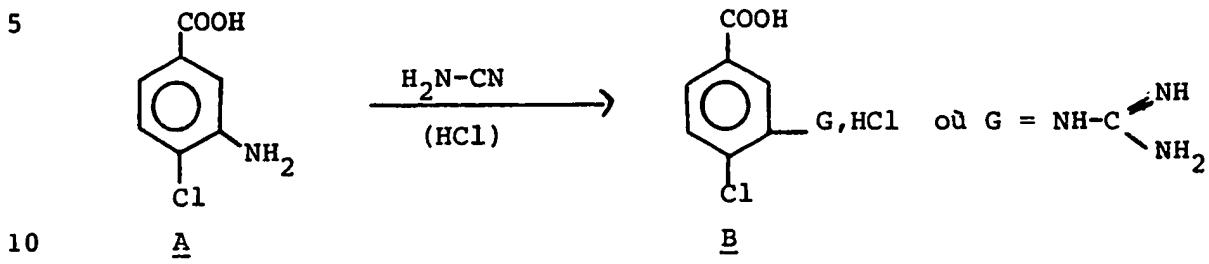
20 L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre des procédés objets de la présente invention et à un compte-rendu d'expérimentations pharmacologiques qui ont pour but de mettre en évidence les activités thérapeutiques des nouveaux dérivés conformes à l'invention.

25 Il doit être bien entendu toutefois, que ces exemples de mise en oeuvre et ce compte-rendu d'expérimentations pharmacologiques sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLES

EXEMPLE I : (exemple de voie A₁)

a) Préparation de la partie acylante :



10

A

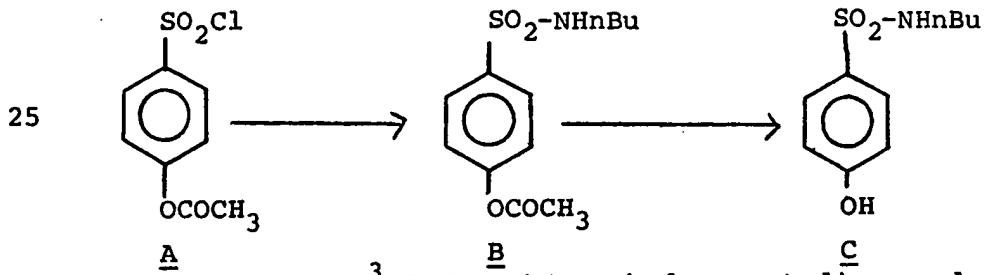
B

L'acide chloro-4 amino-3 benzoïque A (5 g) est traité par du cyanamide (4,5 g) en présence d'acide chlorhydrique concentré (7,5 cm³ et 4 cm³ 4 heures plus tard) dans de l'eau (3 cm³). Après reflux durant 1,5 heure, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau : B cristallise.

Le produit B ainsi obtenu sous forme de chlorhydrate cristallise dans l'eau ($F > 250^\circ\text{C}$).

Analyse : C₈ H₉ Cl₂ N₃ O₂ = 250,09 ; spectre IR : bandes à 1660, 1280 et 1220 cm⁻¹ ; spectre RMN (DMSO) : m 7,3-8,2 ppm (7 H ; 3 H aromatiques et 4 NH), s 10,3 ppm (NH).

b) Préparation de la partie acylée :



A

1

Dans 50 cm³ de benzène anhydre sont dissous le chlorure d'acide A (3,7 g = $1,58 \times 10^{-2}$ moles) auquel est ajoutée par petites fractions de la n-butylamine (2,4 g = $3,2 \times 10^{-2}$ moles) en solution dans 15 cm³ de benzène anhydre. Après une nuit sous agitation magnétique, le chlorhydrate d'amine qui n'a pas réagi est filtré, la phase organique est lavée successivement, par une solution d'acide chlorhydrique, par une solution de bicarbonate de sodium puis elle est concentrée sous pression réduite pour donner une huile B ne cristallisant pas dans les solvants usuels.

Spectre IR : bandes à 2970, 1775, 1370, 1330, 1195 et

40 1160 cm^{-1} .

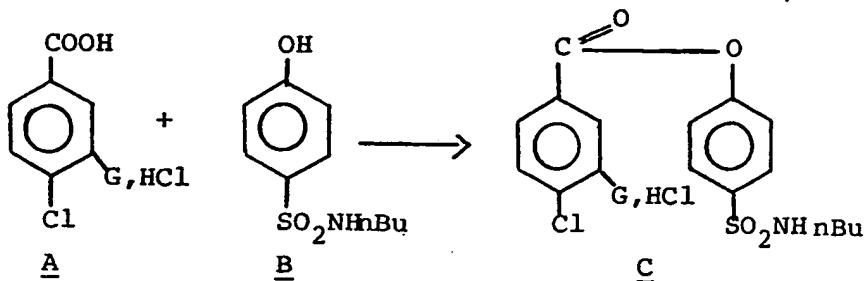
Le produit B est versé dans de la soude aqueuse 2 N ; le milieu réactionnel est laissé une nuit sous agitation. Après neutralisation par de l'acide chlorhydrique, le produit est extrait par de l'acétate d'éthyle. Le solvant étant évaporé sous pression réduite, on obtient 2,5 g de C sous forme d'une huile pure.

Analyse : $C_{10} H_{15} NO_3 S$ = 229,3 ; spectre IR : bandes à 1600, 1590, 1320, 1150 et 1090 cm^{-1} .

c) Condensation :

10

15



584 mg d'acide chloro-4 guanidino-3 benzoïque A et 535 mg du phénol B sont placés dans un mélange pyridine/DMF (1:1). On ajoute 481 mg de dicyclohexylcarbodiimide.

20 Le milieu réactionnel est laissé une nuit à température ambiante puis refroidi dans un bain glacé : la DCHU (dicyclohexylurée) formée est filtrée, la solution est concentrée sous pression réduite.

Après concentration du mélange réactionnel, le résidu est dissous dans de l'eau bidistillée (si le produit est insoluble, la solubilisation peut se faire par une solution d'eau pouvant contenir jusqu'à 20 % de DMF). Cette solution est ultra-filtrée (0,45 μ). Une grande partie de la DCHU et du phénol est ainsi éliminée. Après lyophilisation de la phase aqueuse, le produit est repris par de l'acide acétique 30 0,1 N (pouvant contenir jusqu'à 20 % de DMF) et passé, après ultrafiltration, sur une colonne d'IRA 45 qui permet d'avoir la guanidine sous sa forme acétate. On procède alors à une nouvelle lyophilisation. Le produit est ensuite repris dans un mélange H_2O/DMF (4:1) et déposé sur une colonne de BIOREX 70 (acide faible).

35 Un premier lavage par une solution H_2O/DMF (1:1) permet d'éliminer toute la DCHU et le phénol non encore éliminés. Puis, un lavage par une solution H_2O/DMF (9:1) permet d'éliminer l'acide guanidinobenzoïque n'ayant pas réagi.

40 Un dernier lavage à l'eau bidistillée précède le déblocage du produit qui se fait après addition d'une solution d'acide

chlorhydrique 0,05 N (si le produit est peu soluble, la phase aqueuse peut être étendue par 20 % de DMF). La solution est recueillie par petites fractions qui sont contrôlées en CCM.

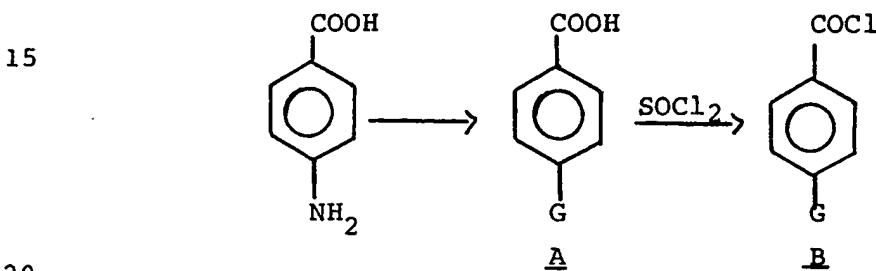
5 Les fractions contenant le produit sont réunies et lyophilisées. Le lyophilisat est chromatographié sur de la silice [éluant CHCl_3 EtOH DMF (35 : 13 : 2)].

Le chlorhydrate C étant hygroscopique est conservé lyophilisé.

10 Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S} = 461,37$
Spectre IR : bandes à 1735, 1675 et 1160 cm^{-1} .

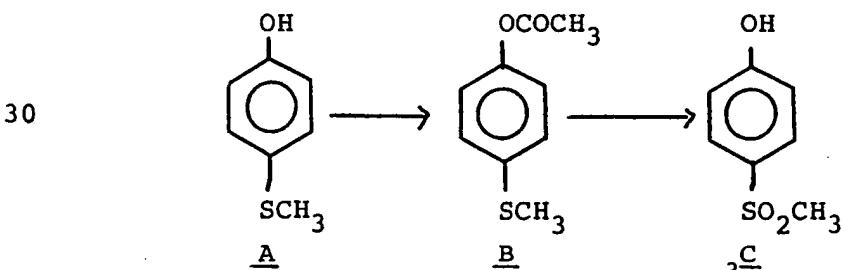
EXEMPLE II : (exemple de voie A₂)

a) Préparation de la partie acylante :



Dans un ballon de 250 cm^3 , on place 15,05 g (0,07 mole) de chlorhydrate de l'acide p-guanidinobenzoïque A et 70 cm^3 de chlorure de thionyle. On fait refluxer 1/2 heure sous agitation magnétique et au bain d'huile. On évapore l'excès de chlorure de thionyle sous vide de la trompe à eau et on obtient B.

b) Préparation de la partie acylée :



On place dans un bicol de 50 cm^3 muni d'un réfrigérant sur-35 monté d'un tube à CaCl_2 et sous agitation magnétique :

- 4,2 g (0,03 mole) de (méthyl-mercaptop)-4 phénol A
- 3,36 g (0,033 mole) d'anhydride acétique

On ajoute 3 gouttes d'acide sulfurique concentré. A la fin de la réaction exothermique, on chauffe à 100°C pendant 2 heures. On évapore ensuite l'excès d'anhydride acétique

sous pression réduite. Le résidu est placé au réfrigérateur. On recristallise les cristaux obtenus dans l'hexane. On obtient 4,5 g de cristaux de B impurs que l'on utilisera ainsi pour la suite des opérations. Après séchage au dessicateur le produit est immédiatement mis en réaction.

5 C.C.M. : Hexane - Acétate d'éthyle (90:10).

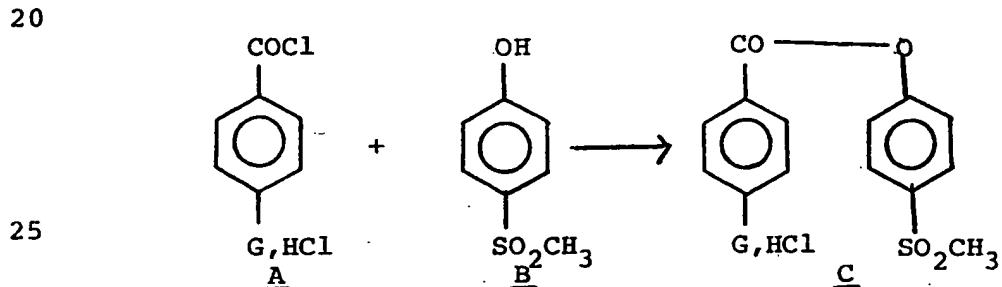
Dans un bicol de 250 cm³ muni d'un réfrigérant et sous agitation magnétique, on dissout 21 g (0,115 mole) de B dans 105 cm³ d'acide acétique. On ajoute par fractions 31,5 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes. A la fin de la réaction exothermique, on chauffe au bain-marie bouillant pendant 2 heures. On évapore l'acide acétique sous pression réduite. On reprend le résidu par de l'eau. On place au réfrigérateur ; l'huile cristallise. On filtre les cristaux formés. On sèche et on recristallise C dans le benzène.

10 15 Rendement : 9 g de cristaux blancs, soit 39 % à partir du méthyl-mercaptop-4 phénol de départ A.

C.C.M. : Hexane Acétate d'éthyle (10 : 90)

F = 90°C (Mettler)

c) Condensation



Au chlorhydrate du chlorure de l'acide p-guanidinobenzoïque brut A précédemment obtenu, on ajoute 15,15 g (0,088 mole) de p-(méthyl-sulfonyl)phénol B. On mélange intimement avec une baguette de verre. On chauffe doucement à l'aide d'un bain d'huile. La température monte progressivement. Vers 60°C le mélange fond. Vers 90°C on observe un important dégagement d'acide chlorhydrique. On mélange bien pendant toute la durée de ce dégagement. On augmente lentement la température du bain d'huile jusqu'à 150°C. Cette température une fois atteinte, on la maintient pendant cinq minutes. Par refroidissement, le mélange se solidifie. On fait bouillir trois fois avec de l'éther. On décante. On sèche au dessicateur.

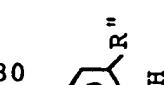
30 35 On recristallise une première fois dans l'alcool isopropylique. A chaud, il reste une partie non dissoute que l'on sépare

par filtration. On recristallise successivement dans l'alcool absolu et dans l'alcool à 95°.

On obtient 1,6 g du produit C, soit 5,4 % (cristaux beiges).
F = 222°C (Mettler).

5 EXEMPLE III

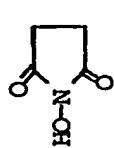
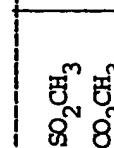
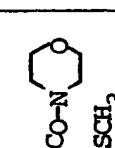
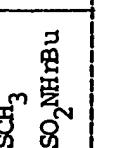
En procédant comme décrit dans les exemples Ic ou IIc, on a préparé les composés suivants, la partie acylée pouvant être un phénol, un thiophénol ou une amine aromatique.

Partie acylante	Partie acylée	Y	R	R'	R''	Sel HX	N° de référence	F hygroscopique lyophilis. °C	Analyse		IR cm ⁻¹
									Hydroxy	Carboxy	
COOH		O	SCl ₃	H	H	HCl	029	213	C ₁₅ H ₁₆ N ₃ O ₂ SCl	1735, 1270, 1075	
		O	SO ₂ CH ₃	H	H	HCl	031	222	C ₁₅ H ₁₆ C1N ₃ O ₄ S		
		O	SO ₂ NEt ₂	H	H	HCl	260		C ₁₈ H ₂₃ C1N ₄ O ₄ S	1735, 1675, 1060	
		O	SO ₂ NH ₂	H	H	HCl	336	240	C ₁₄ H ₁₅ C1N ₄ O ₄ S	1735, 1675, 1260	
		O	CONH ₂ Bu	H	H	HCl	376	235	C ₁₉ H ₂₃ C1N ₄ O ₃	1730, 1685, 1070	
		O	SO ₂ NH ₂ Bu	H	H	HCl	383	238	C ₁₈ H ₂₃ C1N ₄ O ₄ S	1710, 1680, 1155	
		O	CO-N()O	H	H	HCl	399		C ₁₉ H ₂₁ C1N ₄ O ₄	1730, 1675, 1070	
		O	CONEt ₂	H	H	HCl	402		C ₁₉ H ₂₃ C1N ₄ O ₃	1730, 1675, 1065	
		S	NO ₂	H	H	HCl	410	210	C ₁₄ H ₁₃ C1N ₄ O ₃ S	1670, 1210, 1175	
		O	iPr	H	H	HCl	428		C ₁₇ H ₂₀ C1N ₃ O ₂	1730, 1675, 1260	
		S	NHCOCH ₃	H	H	HCl	433	243	C ₁₆ H ₁₇ C1N ₄ O ₂ S	1675, 1640, 1210, 910	
		O	OCH ₃	H	H	HCl	436	190	C ₁₅ H ₁₆ C1N ₃ O ₃	1735, 1675, 1025	
		O	CONH ₂	H	H	HCl	438	215	C ₁₅ H ₁₅ C1N ₄ O ₃	1675, 1275, 1075	
		O	CHO	H	H	HCl	442	245	C ₁₅ H ₁₄ C1N ₃ O ₃	1740, 1670, 1270, 1060	

Partie acylante	Y	R	R'	R''	Sel HX	N° de référence	F Hygroscopique lyophilis.	Analyse	IR cm ⁻¹	
									15	10
O	CONiP ₂	H	H	H	HCl	481	215	C ₂₁ H ₂₇ CIN ₄ O ₃	1735, 1675, 1070	
S	OCH ₃	H	H	H	HCl	482	240	C ₁₅ H ₁₆ CIN ₃ O ₂ S	1675, 1595, 1250	
O	COOPr	H	H	H	HCl	489	215	C ₁₈ H ₂₀ CIN ₃ O ₄	1740, 1675, 1260	
O	OH	H	H	H	HCl	493	235	C ₁₄ H ₁₄ CIN ₃ O ₃	1720, 1675, 1175	
O	H	OCH ₃	H	H	HCl	494		C ₁₅ H ₁₆ CIN ₃ O ₃	1730, 1600, 1250	
O	NHCOCH ₃	H	H	H	HCl	495	237	C ₁₆ H ₁₇ CIN ₄ O ₃	1735, 1675, 1270	
O	CO-Phe	H	H	H	HCl	496	215	C ₂₁ H ₁₈ CIN ₃ O ₃	1730, 1675, 1160	
O	COCH ₃	H	H	H	HCl	497	>250	C ₁₆ H ₁₆ CIN ₃ O ₃	1730, 1665, 1275	
O	NHCO-Phe	H	H	H	HCl	498	235	C ₂₁ H ₁₉ CIN ₄ O ₃	1730, 1280, 1210, 1070	
S	H	OCH ₃	H	H	HCl	500	187	C ₁₅ H ₁₆ CIN ₃ O ₂ S	1675, 1590, 1285, 1210	
O	H	CONET ₂	H	H	HCl	540		C ₁₉ H ₂₃ CIN ₄ O ₃	1730, 1675, 1260, 1070	
O	CONHadamantane	H	H	H	HCl	565	>250	C ₂₅ H ₂₉ CIN ₄ O ₃	1730, 1655, 1570, 1270	
NH	SO ₂ N ₂ O	H	H	H	HCl	235		C ₁₈ H ₂₂ CIN ₅ O ₄ S	1675, 1590, 1530, 1340	
NH	SO ₂ NEt ₂	H	H	H	HCl	237	234	C ₁₈ H ₂₄ CIN ₅ O ₃ S	1675, 1590, 1530, 1310	
NH	SO ₂ NHtBu	H	H	H	HCl	238		C ₁₈ H ₂₄ CIN ₅ O ₃ S	1675, 1590, 1530, 1320	

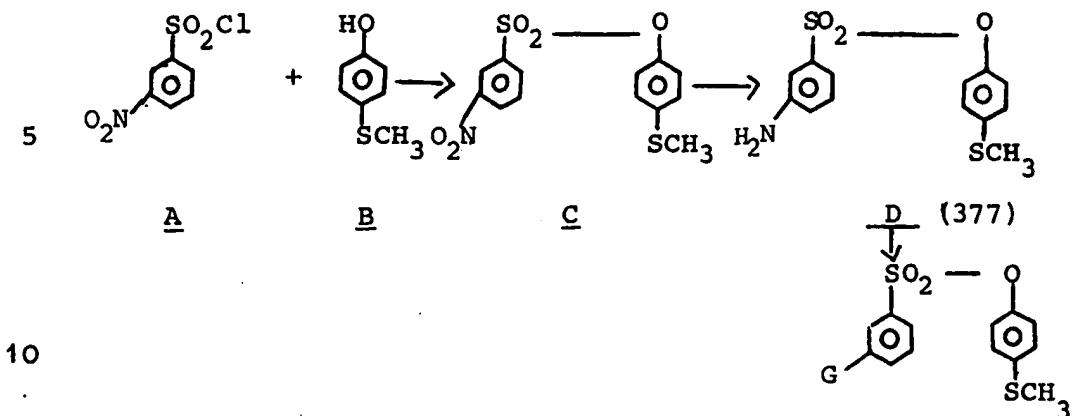
Partie acylante	Y	R	R'	R''	Sel HX	N° de référence	P hygroscopique lyophilis.	°C	Analyse		(suite)
									R	R'	
NH	H	NO ₂	H	H	HCl	246	>250		C ₁₄ H ₁₄ CIN ₅ O ₃	1670, 1570, 1520, 1350	
NH	NO ₂	H	H	H	HCl	247	225		C ₁₄ H ₁₄ CIN ₅ O ₃	1670, 1610, 1590, 1550	
NH	NH ₂	H	H	H	2HCl	249	215		C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O	1660, 1515, 1420, 1325	
NH	H	NH ₂	H	H	2HCl	252	234		C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O	1680, 1650, 1590, 1325	
NH	SO ₂ NH ₂	H	H	H	HCl	340	>250		C ₁₄ H ₁₆ CIN ₅ O ₃ S	1650, 1600, 1310, 1160	
					2HCl	012	80		C ₁₂ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O ₂		
					HCl	411	245		C ₁₂ H ₁₃ CIN ₄ O ₄		

Partie acylante	Y	R	Partie acylée	R'	R''	Sel HX	N° de référence	F hygroscopique lyophilis.	Analyse	IR (suite) cm^{-1}	
Y	YH	R	R'	R''	YH	YH	YH	YH	YH	YH	YH
O	H	CHO	OCH ₃	H	HCl	138	135	C ₁₆ H ₁₆ CIN ₃ O ₄	1730, 1675, 1295		
O	SO ₂ NH ₂	H	H	H	HCl	149	180	C ₁₄ H ₁₅ CIN ₄ O ₄ S	1735, 1675, 1210		
O	H	CONEt ₂	H	SCH ₃	HCl	150	110	C ₁₅ H ₁₆ CIN ₃ O ₂ S	1735, 1675, 1610, 1200		
O	CO-NEt ₂	H	H	H	HCl	151	160	C ₁₉ H ₂₃ CIN ₄ O ₃			
O	CO-N <i>i</i> Pr	H	H	H	HCl	152	125	C ₁₉ H ₂₁ CIN ₄ O ₄	1735, 1675		
O	OCH ₃	H	H	H	HCl	153	130	C ₁₅ H ₁₆ CIN ₃ O ₃	1730, 1670, 1230		
O	CONH ₂	H	H	H	HCl	406	250	C ₁₅ H ₁₅ CIN ₄ O ₃	1725, 1660, 1285		
O	SO ₂ NEt ₂ Bu	H	H	H	HCl	408		C ₁₈ H ₂₃ CIN ₄ O ₄ S	1735, 1675, 1215		
O	iPr	H	H	H	HCl	427		C ₁₇ H ₂₀ CIN ₃ O ₂			
O	CONH <i>n</i> Bu	H	H	H	HCl	429		C ₁₉ H ₂₃ CIN ₄ O ₃	1735, 1675, 1205		
S	NHCOCH ₃	H	H	H	HCl	431	150	C ₁₆ H ₁₇ CIN ₄ O ₂ S	1665, 1265		
S	NO ₂	H	H	H	HCl	432	205	C ₁₄ H ₁₃ CIN ₄ O ₃ S	1670, 1620, 1340		
NH	SO ₂ -N <i>i</i> Pr	H	H	H	HCl	234		C ₁₈ H ₂₂ CIN ₅ O ₄ S	1675, 1590, 1345, 1160		
NH	SO ₂ NET ₂	H	H	H	HCl	236		C ₁₈ H ₂₄ CIN ₅ O ₃ S	1675, 1590, 1320, 1150		

Partie acylante	Y	R	R'	R''	Sel HX	N° de référence	F [°] hygroscopique Lyophilis.	Analyse	(suite)	
NH	SO ₂ NH ₂ Bu	H	H	H	HCl	244	>250	C ₁₈ H ₂₄ ClN ₅ O ₃ S	1670, 1590, 1320	
NH	H	NO ₂	H	H	HCl	245	230	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₅ O ₃	1680, 1660, 1630, 1545	
NH	NO ₂	H	H	H	HCl	248		C ₁₄ H ₁₄ ClN ₅ O ₃	1670, 1630, 1590, 1550	
NH	NH ₂	H	H	H	2HCl	250		C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₅ O	1685, 1650, 1620, 1550	
NH	H	NH ₂	H	H	2HCl	251	228	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O	1685, 1665, 1585, 1335	
NH	SO ₂ NH ₂	H	H	H	HCl	339	>250	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₅ O ₃ S	1650, 1590, 1520, 1340	
										
					HCl	139	214	C ₁₂ H ₁₃ ClO ₄	1730, 1665, 1210, 1050	
										
COOH	O	SO ₂ CH ₃	H	H	HCl	374	140	C ₁₅ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₄ S	1750, 1665, 1090	
COOC	O	CO ₂ CH ₃	H	H	HCl	375	170	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₄	1735, 1675, 1075	
										
Cl	O	CO-N	H	H	HCl	398		C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄	1735, 1675, 1200	
Cl	O	SCH ₃	H	H	HCl	400		C ₁₅ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	1730, 1675, 1075	
										
Cl	O	SO ₂ NH ₂ Bu	H	H	HCl	403		C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	1735, 1675, 1160	

Partie acylante	R	R'	R''	sel HX	N° de référence	F hygroscopique lyophilis. °C	IR (suite) cm^{-1}	
							Analysé	IR (suite) cm^{-1}
	O	SO_2NH_2	H	HCl	437	>250	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$	1740, 1680, 1160
	O	SO_2NHMe_2	H	HCl	444		$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$	1740, 1670, 1155
	S	NHCOCH_3	H	HCl	445		$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$	1680, 1525, 1270
ou	O	SCH_3	H	HCl	465		$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$	1735, 1235, 1200
	O	COMe_2	H	HCl	466		$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$	1730, 1675, 1200
	S	NHCOCH_3	H	HCl	467		$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$	1665, 1590, 1525
	O	SO_2NH_2	H	HCl			$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$	1735, 1575, 1205
	O	COMe_2	H	HCl			$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$	1735, 1675, 1200
ou	S	NHCOCH_3	H	HCl			$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$	1670, 1270, 985
	O	SO_2NH_2	H	HCl	490	>250	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$	1735, 1575, 1205
	O	COMe_2	H	HCl	491		$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$	1735, 1675, 1200
ou	S	NHCOCH_3	H	HCl	499		$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$	1670, 1270, 985
	O	SCH_3						
	O	OCH_3						
ou	O	OCH_3						

EXEMPLE IV : (Exemple de voie B)



$$a) \text{ A} + \text{ B} \longrightarrow \text{C}$$

Après dissolution de 2,1 g ($=1,5 \times 10^{-2}$ moles) de B

15 dans 50 cm³ de pyridine, sont ajoutés par petites fractions
 3,3 g (=1,5 x 10⁻² moles) du sulfochlorure A. Le mélange
 réactionnel est agité magnétiquement une nuit à température
 ambiante ; la pyridine est ensuite éliminée sous pression
 réduite. Le produit brut ainsi obtenu est chromatographié sur
 20 silice pour donner 4,1 g de C (rendement : 84 %).

F = 78°C ; analyse : C₁₃H₁₁NO₅S₂ = 325,36 ; spectre IR: bandes à 1535, 1385, 1355, 1155 et 1130 cm⁻¹ ; spectre RMN (CDCl₃) : s 2,4 ppm (S-CH₃), AA'BB' 6,75 à 7,15 ppm (4H aromatiques) ; m 7,15 à 8,9 ppm (4H aromatiques).

25 b) C ————— D

4 g de C solubilisés dans 150 cm³ d'éthanol sont mis sous atmosphère d'hydrogène en présence de charbon palladié à 10 % (400 mg) et agités durant 5 heures. Après filtration du catalyseur, le solvant est évaporé. L'amine ainsi obtenue est salifiée par de l'acide chlorhydrique (dans du benzène), ce qui donne 2,6 g de D (377).

F = 190°C ; analyse C₁₃H₁₄ClNO₃S₂ = 331,84 ; spectre IR : 1485, 1215, 1150 et 1085 cm⁻¹.

35 : c) D \longrightarrow E

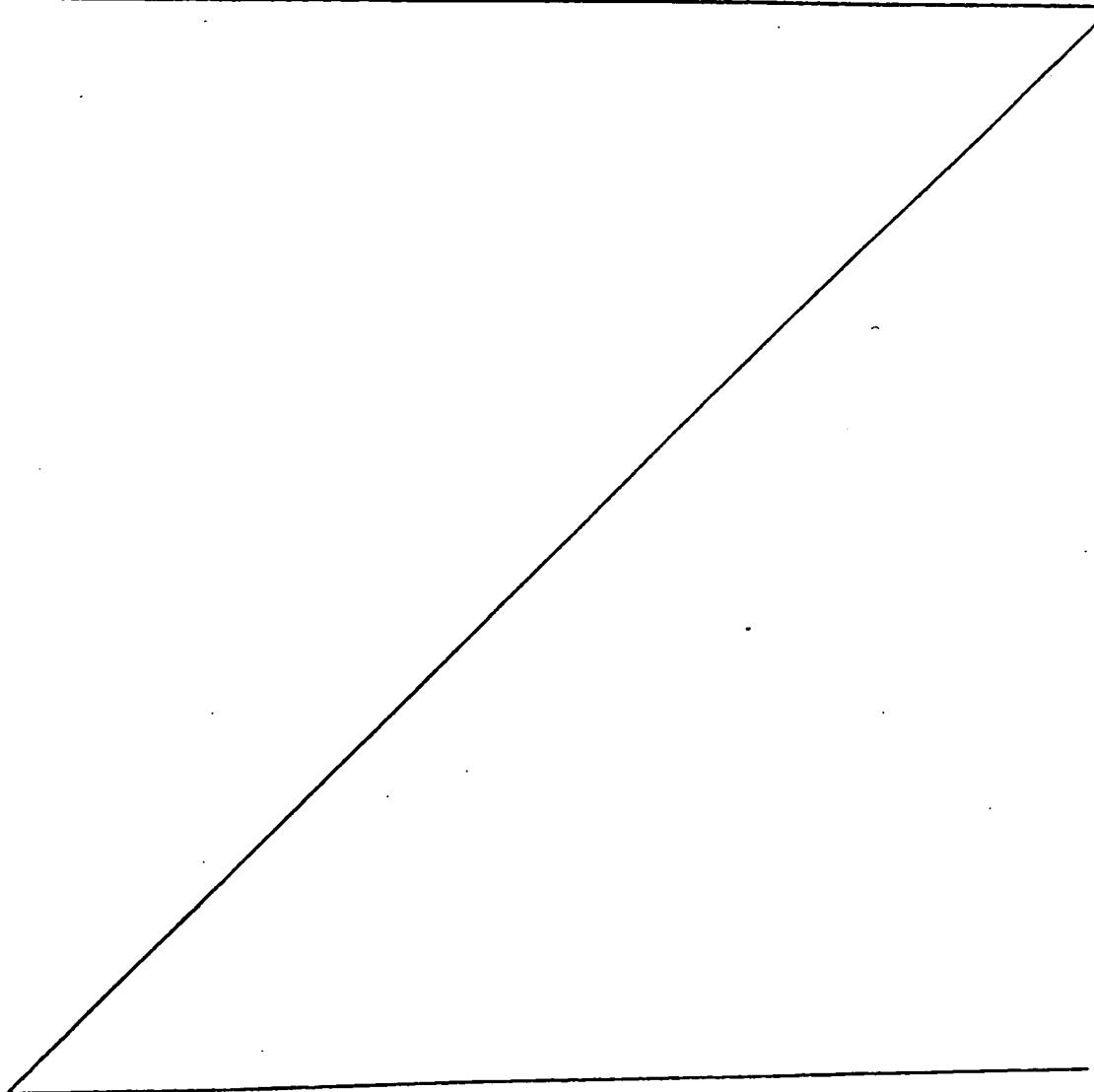
1 g du chlorhydrate D est chauffé à 100°C pendant 1 heure dans de l'eau (2 cm³) en présence de 500 mg de cyanamide. Après refroidissement, le milieu réactionnel est dilué par 100 cm³ d'eau, ultrafiltré et le filtrat lyophilisé. Le

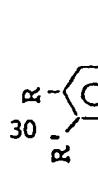
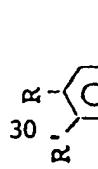
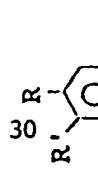
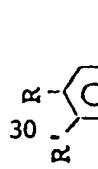
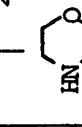
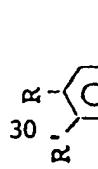
lyophilisat solubilisé dans le minimum d'acide acétique 0,1 N est purifié par passage successivement sur IRA 45 et BIOREX 70 (pour éliminer totalement le cyanamide et l'urée formée). La solution acide obtenue est ensuite lyophilisée pour donner E 5 (710 mg ; rendement : 63 %) sous forme de chlorhydrate (Produit 335).

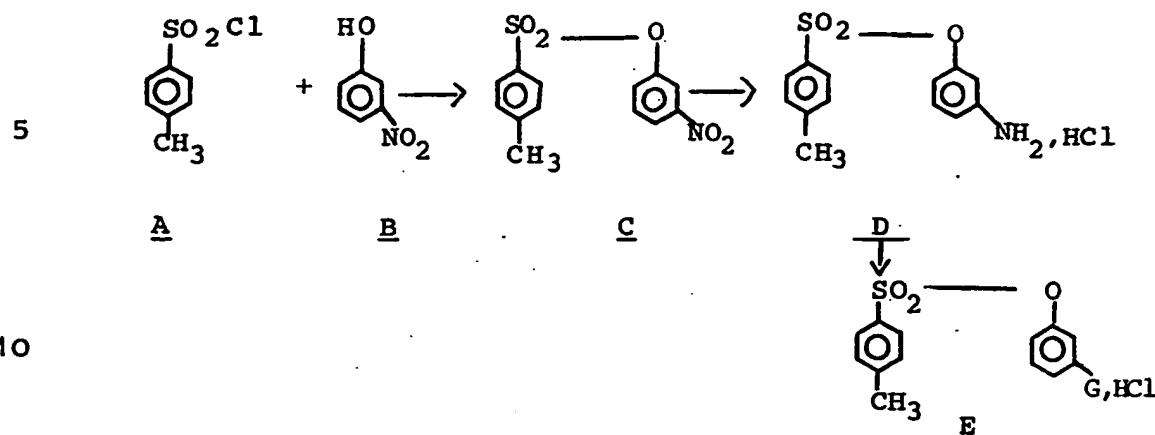
F = 175°C ; analyse : $C_{14}H_{16}ClN_3O_3S_2$ = 373,88 ; spectre IR : bandes à 1700, 1625, 1575, 1315 et 1195 cm^{-1} ; spectre de RMN (DMSO) : s 2,45 ppm (SCH_3), AA' BB' 6,9 - 7,35 ppm (4H aromatiques), m 7,6 à 8 ppm (7H : 3H aromatiques et 2 NH_2) ; s 9,75 ppm (NH).
10

EXEMPLE V

En procédant comme décrit dans l'Exemple IV, on a préparé les composés suivants :



Partie acyclante	Partie acyclée		Seul HX	N° de référence	F hygroscopique °C	Analyse	IR cm ⁻¹
	Y	R					
	O	SOCH ₃	H	HCl	335	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S ₂	1700, 1625, 1315
	O	SO ₂ NH ₂	H	HCl	337	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₄ O ₅ S ₂	1700, 1630, 1330
en tant que → NH ₂ → G		H ₂ N - nBu		TSOH	198	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₅ S ₂	1680, 1600, 1165
	O	CONET ₂	H	HCl	378	C ₁₈ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ S	1680, 1200, 1170
	O	SO ₂ NH ₂	H	HCl	379	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₄ O ₅ S ₂	1680, 1565, 1200
en tant que → NH ₂ → G				HCl	363	C ₁₁ H ₁₇ ClN ₄ O ₃ S	1660, 1590, 1350
	O	H ₂ N - nBu		HCl	364	C ₁₁ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ S	

EXEMPLE VI (Exemple de voie C)

a) A + B → C

15 Dans 14 cm³ de pyridine contenant 2,78 g (2×10^{-2} moles) de nitrophénol B, on ajoute par petites fractions 4,19 g ($=2,2 \times 10^{-2}$ moles) de chlorure d'acide A.

20 Après agitation une nuit à la température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau. Le produit C est filtré, puis recristallisé dans de l'éthanol aqueux, avec un rendement de 72 %.

F = 110°C ; analyse : C₁₃H₁₁NO₅S ; spectre IR : bandes à 1535, 1380, 1175, 935 et 830 cm⁻¹.

b) C → D

25 4 g du composé nitré C solubilisé dans le minimum d'acétate d'éthyle sont hydrogénés en présence de charbon palladié à 10 % (400 mg). Après 4 heures et après filtration du catalyseur, le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient l'amine D (3,4 g) qui est salifiée par de l'acide chlorhydrique (Produit 369).

F = 126°C ; analyse : C₁₃H₁₄ClNO₃S = 299,78 ; spectre IR : bandes à 1375, 1190, 1180, 1130 et 950 cm⁻¹.

c) D → E

35 Le chlorhydrate d'amine D (900 mg $\approx 3 \times 10^{-3}$ moles) en mélange avec du cyanamide (500 mg $\approx 9 \times 10^{-3}$ moles) dans de l'eau (1 cm³) sont chauffés à 100°C durant 1 heure (la réaction est suivie en CCM). On ajoute à nouveau 200 mg ($\approx 4 \times 10^{-3}$ moles) de cyanamide et on chauffe 1 heure supplémentaire. On laisse re-

froidir et on ajoute 100 cm³ d'eau. Après ultrafiltration, le filtrat est lyophilisé et le lyophilisat repris par le minimum d'acide acétique 0,1 N, puis passé sur une colonne d'IRA 45. Après lyophilisation de l'éluat, on reprend par le minimum d'eau distillée et passe sur colonne de BIOREX 70. On lave à l'eau jusqu'à élimination totale du cyanamide et de l'urée ; le produit est ensuite élué par de l'acide chlorhydrique 0,5 N et la solution lyophilisée. On chromatographie sur silice et on obtient, par le mélange CHCl₃ / MeOH (4 : 1), la guanidine (Produit 262) (425 mg) avec un rendement de 41 %.

Le chlorhydrate présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes :

F = 75 - 80°C ; analyse C₁₄H₁₆ClN₃O₃S = 341,82 ; spectre IR : 1665, 1650, 1615, 1605, 1190, 1180 et 1090 cm⁻¹.

15 EXEMPLE VII

En procédant comme décrit à l'Exemple VI, on a préparé les composés suivants :

5

10

15

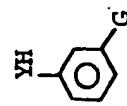
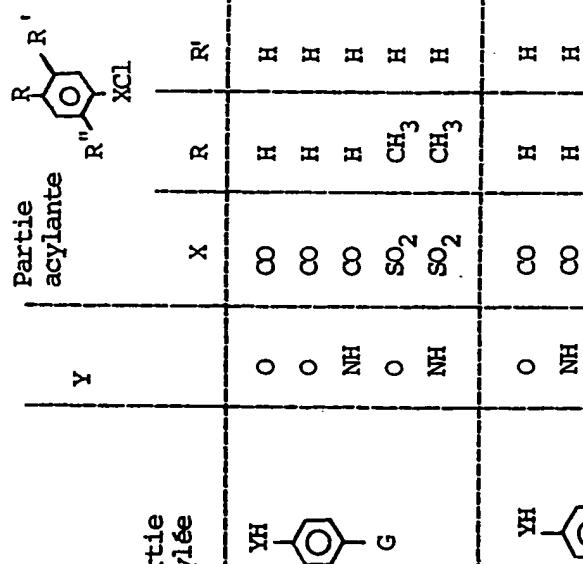
20

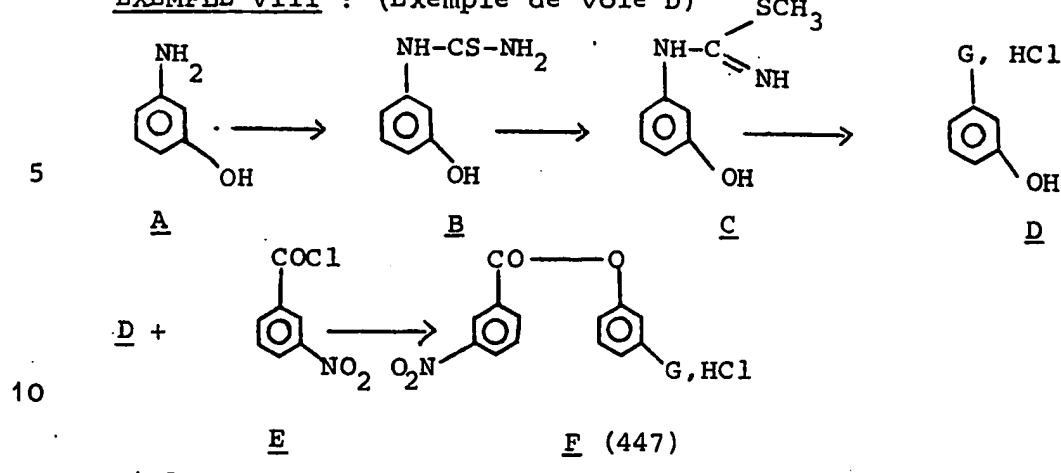
25

30

35

40



EXEMPLE VIII : (Exemple de voie D)

15 Du métaaminophénol (13,1 g) dans de l'acide chlorhydrique concentré (10,2 cm³) et de l'eau (20 cm³) est chauffé à 100°C durant une journée en présence de thiocyanate d'ammonium (12,2 g) selon la technique décrite par H.C. BEYERMAN et J.S. BOUTEBOE (*).

20 On obtient ainsi B ($F = 176 - 180^\circ\text{C}$; analyse : $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5 = 168,22$) ; spectre IR : bandes à 1520 cm⁻¹.
b) B \longrightarrow C

25 Selon la méthode (*) on obtient C à partir de B (3,85 g) et de l'iодure de méthyle (6 g) par chauffage à reflux dans de l'éthanol anhydre pendant 2 heures. L'iодhydrate de C présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes : $F : 120^\circ\text{C}$; analyse $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{P}_5 = 310,16$; spectre IR : bandes à 1630, 1565 et 1175 cm⁻¹.

30 c) C \longrightarrow D

L'obtention de D à partir de C se fait en présence d'ammoniaque et après chauffage 3 heures à 90°C.

35 La purification est pratiquée par passage sur résines IRA 45 et BIOREX 70 ; l'élution par de l'acide chlorhydrique donne le chlorhydrate de la guanidine D qui est lyophilisée ; $F = 148^\circ\text{C}$; analyse : $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O} = 187,63$; spectre IR : bandes à 1650, 1590, 1310 et 1180 cm⁻¹.

REMARQUES :

40 1/ Les étapes conduisant de A \longrightarrow D peuvent être appliquées à la guanidination de toutes les amines (comme a) de

l'Exemple I,) c'est-à-dire à la place de la technique faisant intervenir le cyanamide (cf. Exemple IX).

2/ Inversement, on peut passer directement de A → D en utilisant la réaction de guanidination par du cyanamide.

5 d) D + E → F

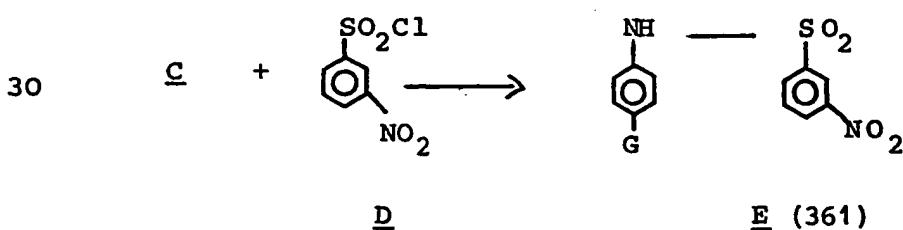
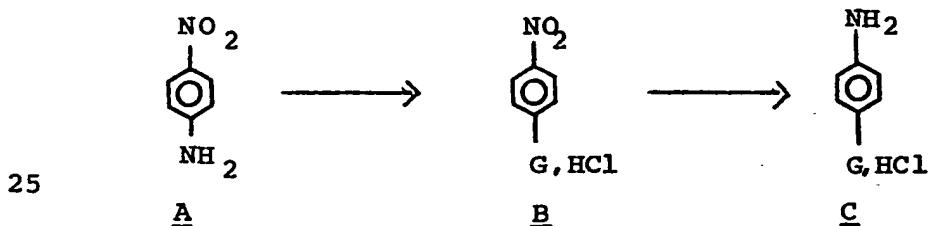
Au chlorhydrate de méttaguanidinophénol D (3+6 mg) dans de la pyridine (3 cm³) on ajoute par petites fractions du chlorure d'acide E (390 mg). On chauffe légèrement pour parfaire la réaction ; après refroidissement, les cristaux de chlorure de pyridine sont filtrés ; le filtrat est dilué par de l'eau, lyophilisé puis passé sur résine échangeuse d'ions. L'éluat est lyophilisé, puis cristallisé dans un mélange éther isopropylique/isopropanol/eau.

15 Le rendement de la réaction est de 7,3 %.

Le chlorhydrate de la guanidine F (Produit 447) présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes :

20 F = 155°C ; analyse : C₁₄H₁₃ClN₄O₄ = 336,74 ; spectre IR : bandes à 1740, 1660 et 1250 cm⁻¹.

EXEMPLE IX : (Exemple de voie D)



35 a) A → B

La para-nitraniline A (5 g) en présence de cyanamide (7 g) et d'acide chlorhydrique concentré (15 cm³) est chauffée à 150°C durant une heure, puis traitée selon le protocole décrit par W. RIESZ ; on obtient le chlorhydrate de la guanidine B (F > 250°C ; analyse : C₇H₉ClN₄O₂ = 216,63 ; spectre IR : bande

à 1675 cm^{-1}).

b) B \longrightarrow C

La nitro-guanidine B (4,5 g) est hydrogénée catalytiquement sur du charbon palladié à 10 % (400 mg) en solution dans un mélange méthanol/DMF (4 : 1). On obtient le chlorhydrate C (3,9 g) après filtration, puis évaporation du milieu réactionnel.

F = 170°C ; analyse $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClN}_4$ = 186,65 ; spectre IR : bande à 1660 cm^{-1} .

c) C + D \longrightarrow E

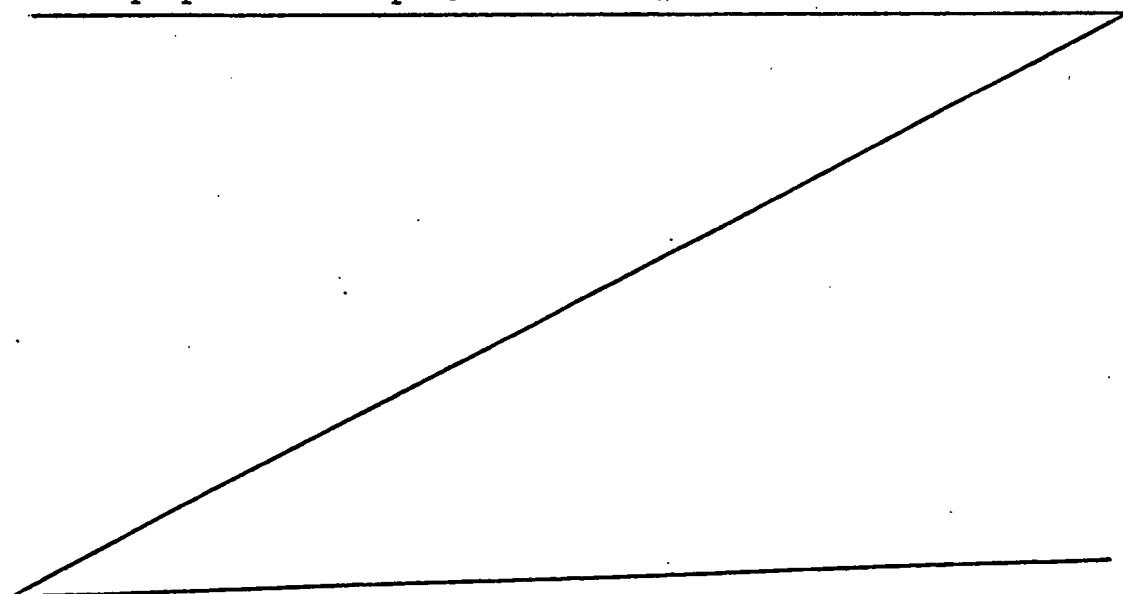
On ajoute par petites fractions 670 mg de chlorure d'acide D à une solution du chlorhydrate de guanidine (500 mg) dans de la pyridine (25 cm^3). Le mélange est ensuite chauffé à 100°C . Après évaporation, on passe à pH 8, à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium ; le précipité est recueilli, solubilisé dans du méthanol, acidifié par de l'acide chlorhydrique, puis concentré sous pression réduite.

Le chlorhydrate du composé guanidiné E est cristallisé dans le mélange isopropanol/eau. Le rendement est de 64 %. Ses propriétés physico-chimiques sont les suivantes :

F > 250°C ; analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$; spectre IR : bandes à 1670, 1520, 1350 et 1170 cm^{-1} .

25 EXEMPLE X

En procédant comme décrit aux Exemples VIII ou IX, on a préparé les composés suivants :

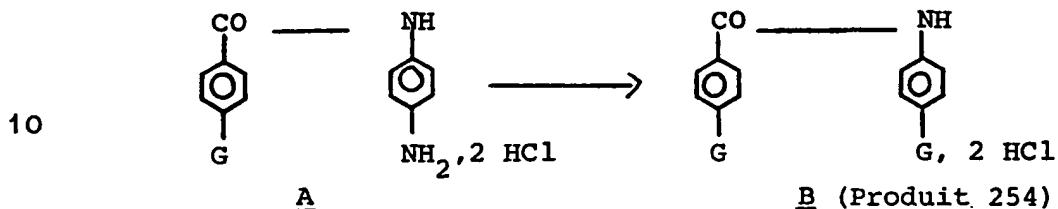


Partie acrylée	Y	Partie acrylante	R ⁿ	R ⁿ '	R ⁿ "	Sel.	N° de référence	IR		
								F [°] C	Analysé	
YH	O	CO	H	H	OCOCH ₃	HCl	259	C ₁₆ H ₁₆ CIN ₃ O ₄	1760,1735,1675,1510	
	O	CO	H	H	H	HCl	261	C ₁₄ H ₁₄ CIN ₃ O ₂	1730,1670,1585,1505	
	NH	CO	H	H	H	HCl	257	C ₁₄ H ₁₅ CIN ₄ O	1675,1600,1530,1510	
	O	SO ₂	CH ₃	H	H	HCl	334	C ₁₄ H ₁₆ CIN ₃ O ₃ S	1665,1625,1200	
	NH	SO ₂	CH ₃	H	H	HCl	263	C ₁₄ H ₁₇ CIN ₄ O ₂ S	1680,1510,1335,1155	
	O	CO	H	H	H	HCl	338	C ₁₄ H ₁₄ CIN ₃ O ₂	1720,1670,1595,1170	
	NH	CO	H	H	H	HCl	258	C ₁₄ H ₁₅ CIN ₄ O	1680,1660,1630,1250	
	O	SO ₂	CH ₃	H	H	HCl	262	C ₁₄ H ₁₆ CIN ₃ O ₃ S	1665,1615,1585,1180	
	NH	SO ₂	CH ₃	H	H	HCl	264	C ₁₄ H ₁₇ CIN ₄ O ₂ S	1670,1625,1330,1150	
	YH	O	NO ₂	H	H	HCl	385	>250	C ₁₄ H ₁₃ CIN ₄ O ₄	1740,1665,1515,1075
G	O	CO	H	NO ₂	H	HCl	435	C ₁₄ H ₁₃ CIN ₄ O ₄	1735,1675,1625,1585	
	NH	CO	NO ₂	H	H	HCl	360	>250	C ₁₄ H ₁₄ CIN ₅ O ₃	1675,1625,1515
	O	SO ₂	H	NO ₂	H	ACOH	412	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₇ S	1690,1605,1535	
	O	SO ₂	NO ₂	H	H	HCl	434	C ₁₃ H ₁₃ CIN ₄ O ₅ S	1655,1525,1500	
	NH	SO ₂	H	NO ₂	H	HCl	361	>250	C ₁₃ H ₁₄ CIN ₅ O ₄ S	1670,1630,1520,1350

REMARQUES :

Pour préparer des composés guanidinés sur la partie acylée (voies C et D) et dans le cas où la partie acylante comporte un groupement NO_2 , seule la voie indiquée dans les Exemples VII à X est possible.

EXAMPLE XI (→ bisguanidines)



Le dichlorhydrate A (680 mg = 2×10^{-3} moles) obtenu selon l'Exemple III, est traité dans les mêmes conditions que dans l'Exemple VIc avec les quantités suivantes : cyanamide : 400 mg, puis 30 mg ; eau : 1 cm³.

Le chauffage à 100°C a lieu durant 3 heures. Le rendement est de 70 %.

Le dichlorhydrate lyophilisé présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes :

$F > 250^\circ\text{C}$; analyse : $C_{15}H_{19}Cl_2N_7O = 384,27$; spectre IR : bandes à 1665, 1630, 1600 et 1260 cm^{-1} .

EXAMPLE XII

En procédant comme décrit à l'Exemple XI, on a préparé
25 les bisguanidines suivantes :

Y	Partie acylante	R	R'	R''	Sel	N° de référence	Analyse		IR
							X	XCl ou XOH	
YH	NH	CO	H	G	2HCl	253			1675, 1630, 1275
YH	NH	CO	G	H	2HCl	254			1665, 1630, 1600, 1260
YH	NH	CO	H	H	2HCl	255			1675, 1600, 1255
YH	NH	CO	H	G	2HCl	256			1665, 1630, 1270

COMPTE-RENDU D'EXPERIMENTATIONS PHARMACOLOGIQUES

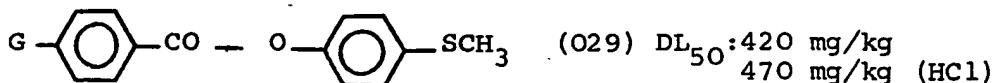
Les propriétés pharmacologiques des nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines conformes à la présente invention ont été mises en évidence au cours d'expérimentations pharmacologiques

5 dont il sera rendu compte ci-après :

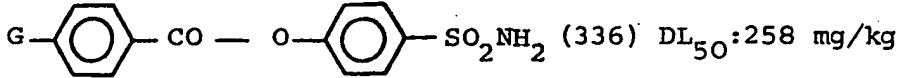
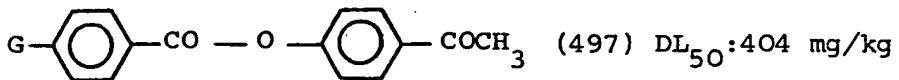
I - TOXICITE

La toxicité aiguë a été déterminée par voie intra-péritonéale chez la souris, pour les composés suivants :

10



15

II - ACTION INHIBITRICE DE SERINE-PROTEASES

20 L'activité inhibitrice de sérine-protéases des nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines conformes à la présente invention a été testée en mesurant le temps de Howell (TH), le temps de thrombine (TT) et l'action sur la fibrinolyse des composés soumis à l'expérimentation.

25

Les protocoles pour l'étude de l'effet des composés conformes à la présente invention sur la coagulation sont les suivants :

Temps de Howell (ou temps de recalcification) : c'est le temps de coagulation mesuré sur plasma sanguin rendu incoagulable par addition d'oxalate, puis recalcifié.

30

Plasma $0,25 \text{ cm}^3$

Composés conformes à l'invention (cf. Tableau I ci-après)

On laisse incuber deux minutes à 37°C , puis on ajoute

$\text{CaCl}_2 \text{ M/40 } 0,25 \text{ cm}^3 = t_0$

35 On note le temps ($t_1 - t_0$) que met le plasma pour se prendre en masse (t_1).

Temps de thrombine (c'est le temps de coagulation du plasma décalcifié, en présence d'un excès de thrombine ; sa durée dépend des quantités de fibrinogène, d'antithrombine et d'héparine contenues dans le plasma).

40

Plasma $0,1 \text{ cm}^3$

Composés conformes à l'invention (cf. Tableau I ci-après)
On laisse incuber 1 minute à 37°C, puis on ajoute de la
Thrombine (# 0,25 NIH) 0,1 cm³.

5 On trouvera dans le Tableau I ci-après, les composés soumis à l'expérimentation, avec les numéros de référence qui leur ont été attribués, ainsi que le temps de Howell, et le temps de thrombine.

On constate dans la plupart des cas un retard très important de la coagulation par rapport au tube témoin.

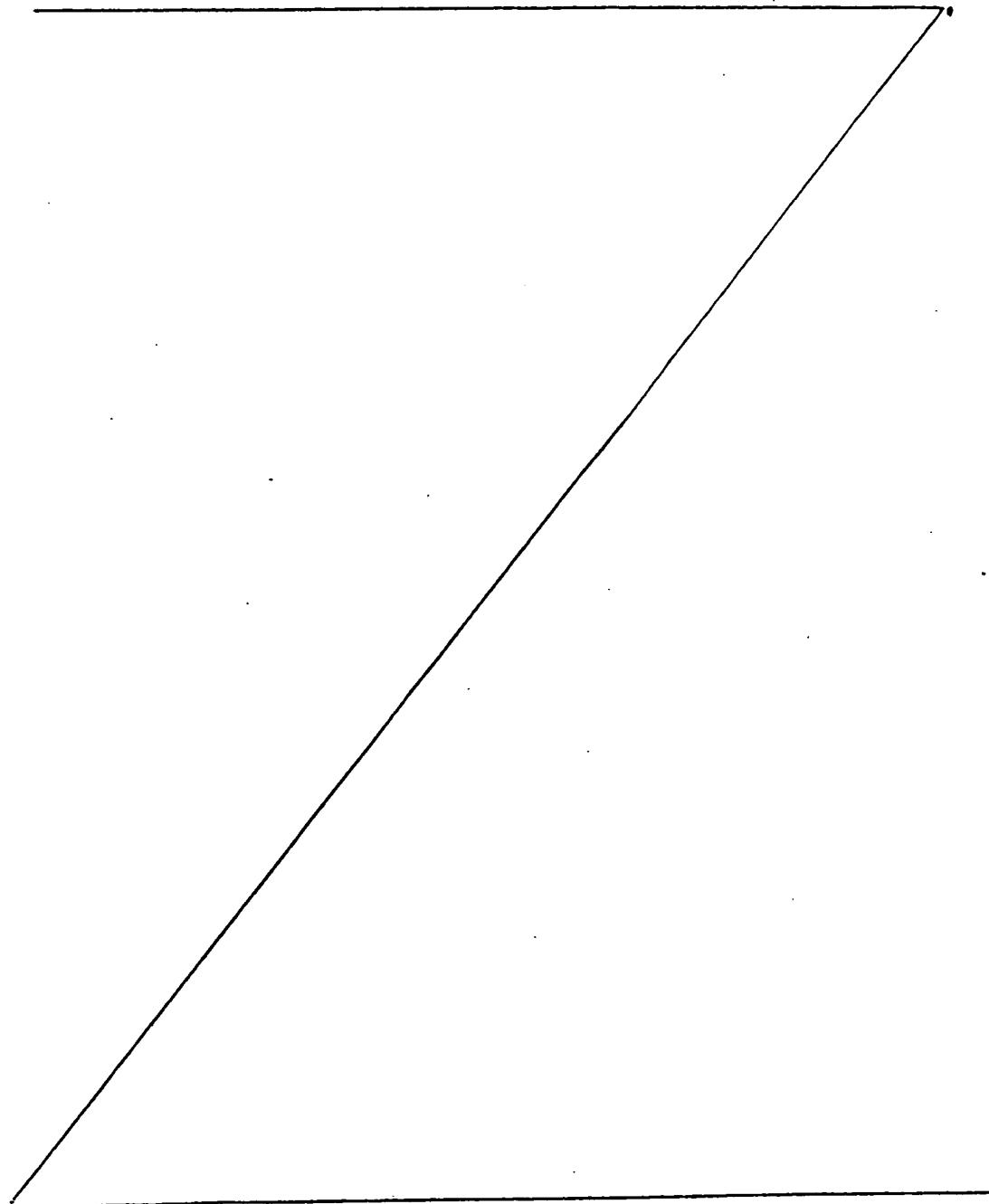
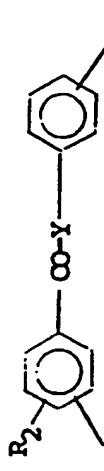


TABLEAU I
PRODUITS ACTIFS COMME ANTICOAGULANTS IN VITRO



N° de référence	R ₁	R ₂	Y-Aryl	R ₃	μg/ml plasma		TH	TT
					260	4-G		
336	4-G	-O- -O-C ₆ H ₄ -	-SO ₂ -NH ₂ , HCl	-SO ₂ -NH ₂ , HCl	20 10	8'(3'30")	4'55"(3'15") 4'20	
376	4-G	-O- -O-C ₆ H ₄ -	-CO-NHnBu, HCl	-CO-NHnBu, HCl	100	6'	3'15"	
383	4-G	-O- -O-C ₆ H ₄ -	-SO ₂ -NHnBu, HCl	-SO ₂ -NHnBu, HCl	100 (40)	12'30"(5")	23'30"(2'30")	
399	4-G	-O- -O-C ₆ H ₄ -	-CO-N(Et) ₂ , HCl	-CO-N(Et) ₂ , HCl	100	14'		
402	4-G	-O- -O-C ₆ H ₄ -	-CO-N(Et) ₂ , HCl	-CO-N(Et) ₂ , HCl	100 25 (10)	>1 h (12'45")	>1 h (1h55")	
433	4-G	-S- -O-C ₆ H ₄ -	-NH-COCH ₃ , HCl	-NH-COCH ₃ , HCl	10		40"	
436	4-G	-O- -O-C ₆ H ₄ -	-OCH ₃ , HCl	-OCH ₃ , HCl	100		6'/7'	3'56"
438	4-G	-O- -O-C ₆ H ₄ -	-CONH ₂ , HCl	-CONH ₂ , HCl	100 10		12'	1'52

5
10
15
20
25
30
35
40

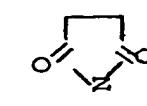
TABLEAU I (suite)

N° de référence	R ₁	R ₂	Y-Aryl	R ₃	μg/ml plasma	TH		TT	
						TH	TT	TH	TT
442	4-G			-CHO, HCl -CO-N ₂ , HCl -CH ₃ , HCl	100 (40)	9'30" (9'30")	26' (2'10")		
481	4-G			-CO-N ₂ , HCl -CH ₃ , HCl	10	16' (11'30")	35" (1h39")		
482	4-G			-SO ₂ -NH ₂ , HCl	100	9'	4'55"		
490	4-G	3-Ove		-CO-N-Et, HCl -Et	100	6'30"	12'		
491	4-G	3-Ove		-CO-N-Et, HCl -Et	100	9'45"	50'		
495	4-G			-NH-OOCH ₃ , HCl	100	8'30"	1'40"		
497	4-G			-COOCH ₃ , HCl	100 (40)	25' (18")	8'15" (1'50")		
12	4-G			-O-	100	2'30"	21"		
29	4-G			-O-	100				
31	4-G			-SCH ₃	2 50	8'10"	1'07"		
32	3-G			-SO ₂ CH ₃	1 10	10'12"	1'25"		
67	4-NH ₂			-SO ₂ CH ₃	20 100		42" 6'		
				-SO ₂ CH ₃	100		20"		

40

5
10
15
20
25
30
35

TABLEAU I (suite)

N° de référence	R ₁	R ₂	Y-Aryl	R ₃	µg/ml plasma	TH	TR
82	4-N(CH ₃) ₂			-SO ₂ CH ₃	100	2'	22"
118	3-G		-O- 	-CO-CH ₃	{ 100 50	3'30"	
122	3-G		-O- 	-CHO	{ 100 20	2'30"	1'55"
123	3-G		-O- 	-SCH ₃	100	2'15"	38"
124	3-G		-O- 		100	1'45"	22"
125	3-G		-O- 	-COOCOCH ₃	100	2'30"	2'33"
138	3-G		-O- 	\CHO	100	1'45"	24"
139	3-G		-O- 		100	1'45"	19"
149	3-G		-O- 	-SO ₂ NH ₂	100	2'30"	51"
150	3-G		-O- 		100	1'30"	24"
151	3-G		-O- 	'SCH ₃ 'CO-N- Et	100	2'45"	2'43"

5
10
15
20
25
30
35
40

TABLEAU I (suite)

N° de référence	R ₁	R ₂	Y-Aryl	R ₃	µg/ml plasma	TH	TT
152	3-G		-O- 	-CO-N 	{ 100 50	2'30"	3' 1'03"
153	3-G		-O- 	-OCH ₃	100	1'30"	24"
NPBG					25 (20)	(4')	54" (37")

■ Composé connu : décrit par CHASE & SHAW (Brevet Américain n° 3 520 918)

■ Le composé 402 est 8 fois plus actif que le composé 260

■ Témoins : tube contenant du plasma sans produit à tester

III - ACTION BACTERIOSTATIQUE

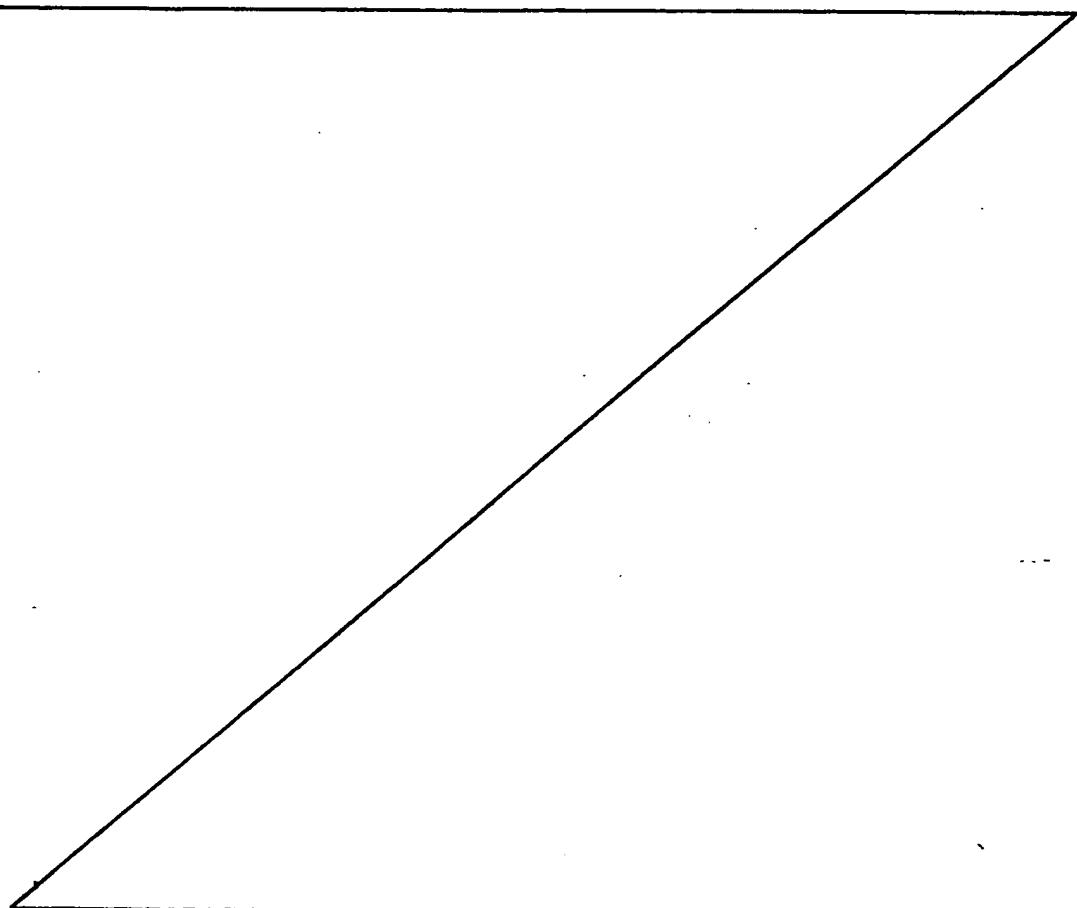
L'activité bactériostatique *in vitro* des nouveaux dérivés conformes à la présente invention a été testée à l'aide de la méthode par diffusion, qui est une méthode standard selon les 5 normes internationales (recommandation de l'OMS en 1961 et selon les normes de l'"International Collaborative Study" de la F.D.A. en 1971), dans des boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre sur milieu de Muller-Hinton (Institut Pasteur Réf. 56.131).

Des disques de papier absorbant de 6 mm de diamètre sont 10 imprégnés de 100 µg de la substance à tester.

Les microorganismes utilisés ont été les suivants :

- *Staphylococcus aureus*, Souche LONDRES, Institut Pasteur A 238
- *Escherichia Coli* (collection personnelle)
- Gonocoque (collection personnelle)
- 15 . *Nocardia Opaca* (Institut Pasteur)

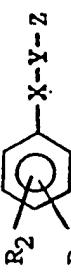
Les résultats sont lus en prenant comme critère la mesure des diamètres de lyse en comparaison avec des substances témoins qui sont le sulfaméthoxazole et la sulfaguanidine.



5
10
15
20
25
30
35
40

TABLEAU III

DIAMETRES D'INHIBITION EXPRIMÉS EN MM



N° de référence	R ₁ et/ou R ₂	X	Y	Z	Staphylo	Gono	Nocardia	Coli
236	3-G	-OO-	-NH-	-SO ₂ -N_{Et}	0	22	15	7,5
237	4-G	-OO-	-NH-	-SO ₂ -N_{Et}	11	24	14	8,5
238	4-G	-OO-	-NH-	-SO ₂ -NHnBut	18	22,5	14	8
244	3-G	-OO-	-NH-	-SO ₂ -NHnBut	19,5	23	20	14
245	3-G	-OO-	-NH-	-NO ₂	18	25	15	11
246	4-G	-OO-	-NH-	-NO ₂	19,5	25	14	13
247	4-G	-OO-	-NH-	-NO ₂	11,5	20,5	0	0
248	3-G	-OO-	-NH-	-NO ₂	17	22	22	15

5
10
15
20
25
30
35
40

TABLEAU II (suite)

N° de référence	R ₁ et/ou R ₂	X	Y	Z	CO ₂		
					Staphylo	Gono	Nocardia
254	4-G	-O-	-NH-	<chem>Oc1ccccc1</chem>	18	18	0
257	4-H	-O-	-NH-	<chem>Oc1ccccc1</chem>	15,5	21	0
261	4-G	0	0	<chem>Oc1ccccc1</chem>	20	20,5	12
262	3-G	SO ₂	0	<chem>Oc1ccccc1</chem>	14	15	22
334	4-G	SO ₂	0	<chem>Oc1ccccc1</chem>	17,5	16,5	13
335	3-G	SO ₂	0	<chem>Oc1ccccc1</chem>	18	21,5	25
384	3-G, 4-Cl	-O-	0	<chem>Oc1ccccc1</chem>	17	22	12
385	4-NO ₂	-O-	0	<chem>Oc1ccccc1</chem>	11,5	20	7
400	3-G, 4-Cl	-O-	0	<chem>Oc1ccccc1</chem>	14	19	7

TABLEAU II (suite)

N° de référence	R ₁ et/ou R ₂	Z			Staphylo	Gono	Nocardia	coli
		X	Y	S-				
410	4-G	-CO-	S-	- 	18	20	25	0
412	3-NO ₂	-SO ₂ -	-O-	- 	18	22	15	8
427	3-G	CO	0	- 	16	21	20	13
428	4-G	CO	CO	- 	16	22	31	15
432	3-G	CO	S	- 	21	26	30	0
434	4-NO ₂	SO ₂	0	- 	24	26	27	12
451	4-NO ₂	SO ₂	0	- 	22	23	15	8
452	3-NO ₂	SO ₂	0	- 	18	24	18	10
465	4-G, 3-Me	CO	0	- 	16	24	25	12
481	4-G	CO	0	- 	11	21	10	7,5
482	4-G	CO	S	- 	15	20	15	7,5
489	4-G	CO	0	- 	14	25	20	11

TABLEAU II (suite)

On constate :

- que les composés testés, réunis dans le Tableau II ci-dessus, à l'égard des souches utilisées et dans les conditions mises en oeuvre, ont toujours été plus actifs que la sulfaguanidine ;
- 5 - que les produits testés réunis dans le Tableau II ci-dessus présentent presque tous une activité comparable à celle du sulfaméthoxazole ;
- que les produits 432, 434 et 451 ont une activité intéressante sur le staphylocoque ;
- 10 - que les produits 334, 335, 428, 432, administrés à une dose 2 fois supérieure à celle à laquelle est administré le sulfaméthoxazole, ont une activité significative sur le Nocardia, et
- que les produits 262 et 335 exercent sur Escherichia Coli une activité comparable à celle du sulfaméthoxazole.

15 **IV - ACTIVITE FUNGISTATIQUE**

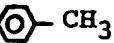
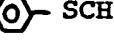
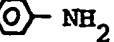
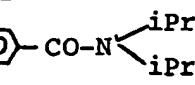
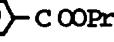
L'activité fungistatique des composés conformes à la présente invention a été testée sur le Candida Albicans en boîte de Petri sur milieu de Muller-Hinton.

20 Le champignon mis en oeuvre a été le Candida Albicans (ATCC 18527).

Les résultats sont lus en prenant comme critère la mesure des diamètres de lyse.

25 Le Tableau III ci-après met en évidence les résultats obtenus avec des produits actifs à 750 µg ou à 500 µg, quantités auxquelles ils provoquent une inhibition ≥ 20 mm de diamètre, cette norme étant habituellement reconnue comme significative pour ce type de champignon.

TABLEAU III

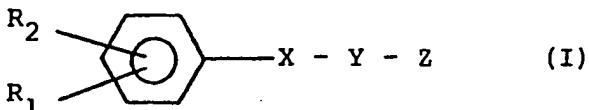
N° de référence	G	X	Y	R	Diamètre de lyse (en mm)	
5						
334	4-G	SO ₂	O	-  -CH ₃	40	
335	4-G	SO ₂	O	-  -SCH ₃	40	
10	352 **	-	CO	NH	-  -NH ₂	22
384	3-G [R ₂ =4-Cl]	CO	O	-  -	22	
412	3-NO ₂	SO ₂	O	-  -	26	
15	481 *	4-G	CO	O	-  -	25
489	4-G	CO	O	-  -	32	
492 *	4-G	CO	O	-  -	20	
20	493 *	4-G	CO	O	-  -	20
494 *	4-G	CO	O	-  -	27	
495 *	4-G	CO	O	-  -	26	
25	496 *	4-G	CO	O	-  -	20

* testés à 500 µg

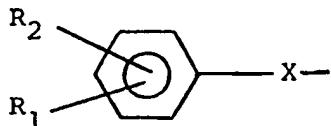
30 ** amine (produit intermédiaire de formule générale XI)

REVENDICATIONS

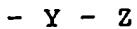
1°- Nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines doués d'une activité inhibitrice à l'égard des protéases, et notamment des sérine-protéases, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I ci-après :



10 dans laquelle la partie :



15 de la molécule est dite "partie acylante",
et la partie



de la molécule est la partie de cette dernière qui est dite "partie acylée",

20 et dans laquelle :

R₁ représente un groupe guanidine (G), éventuellement substituée, en position méta ou para, un groupe amine primaire en position méta ou para, un groupe amine tertiaire substituée par des groupes alkyle, en position para, un groupe nitro-25 en position méta ou para,

R₂ représente un groupe alcoxy- ou, dans le cas où R₁ représente un groupe G, R₂ peut également être un atome d'halogène, un groupe alkyle ou alcoxy-, en position para ou méta selon que le groupe G est en méta ou para,

30 X représente un groupe -CO- ou -SO₂,

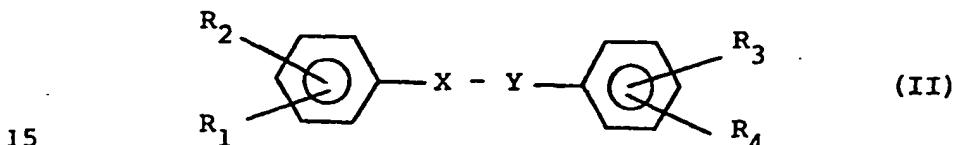
Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe -NH- éventuellement substitué,

Z représente un atome d'hydrogène sous réserve que dans le cas où R₁ est un groupe guanidine, il soit en position 3 et que R₂ ne représente pas alors un atome d'halogène en position 4, un groupe cyclique, notamment un groupe aryle éventuellement substitué par un groupe guanidine, nitro-ou amine, un groupe hétérocyclique tel, notamment, qu'un

groupe pyrimidyle, morpholinyle, succinimido-, éventuellement substitué,

5 R_1 et R_2 pouvant également être des atomes d'hydrogène, à la condition qu'ils ne le soient pas simultanément lorsque Z ne comporte pas de groupe guanidine, ainsi que les énantiomères de ces dérivés et les sels d'addition avec des acides de ceux-ci.

10 2°- Nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines de formule générale I selon la Revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale II ci-après :



dans laquelle :

X et Y ont la même signification que ci-dessus,

20 R_1 et R_4 qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupement guanidine (G) éventuellement substituée, un groupement nitro-, un groupement amine en position mèta ou para,

25 R_2 et R_3 qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement alkyle, alcoxy-, un groupement alcoxycarbonyle, acyloxy- ou arylcarbonyle, un groupement thioalkyle ou sulfoalkyle, un groupement amide ou sulfamide éventuellement substitué, une fonction ester ou aldéhyde, un groupement morpholinamido- ou morpholinosulfonamido- éventuellement substitués, ou un groupement hydroxy-,

30 étant bien entendu que R_1 doit être différent de R_2 et que R_4 doit être différent de R_3 , R_1 et R_2 pouvant cependant également être des atomes d'hydrogène à condition qu'ils ne le soient pas simultanément quand R_4 n'est pas une guanidine, ainsi que les sels d'addition avec des acides et les

Énantiomères desdits dérivés de formule II.

3°- Nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines selon la Revendication 1, caractérisés en ce que, dans les composés de formule générale I dans les- 5 quels R_1 est un groupement G, et Z est différent d'un groupe aryle, et dans lesquels Y est un atome d'oxygène ou un groupe $-NH-$, Z représente un atome d'hydrogène si X représente un groupe $-SO_2-$ et Y un groupe $-NH-$, ou Z représente un groupe succinimido- ou 10 pyrimidyle ou un groupe morpholino-.

4°- Nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines selon la Revendication 2, caractérisés en ce que, dans les composés de formule générale II dans les- 15 quels R_1 est un groupement G, le substituant R_3 est de préférence :

- un atome d'hydrogène lorsque R_1 est en position 3,
- un groupement amide ou sulfamide éventuellement substitué, 20 dans le cas où Y représente un groupement $-NH-$,
- un groupement alkyle, sulfoalkyle, alcooxy-, alcoxycarbonyle, morpholinamido-, morpholinosulfonamido-, thioalkyle, nitro- en position 3 ou 4, dans le cas où le groupement R_1 est en position 3 et où Y représente un 25 groupement $-NH-$ ou un atome de soufre,
- un groupement aldéhyde, ester, hydroxy-, phénylcarbonyle ; tandis que R_2 est un atome d'halogène ou un groupement alkyle ou alcoxy- et se trouve en position 3 lorsque le groupement R_1 est en position 4, et en position 4 lorsque le 30 groupement R_1 se trouve en position 3.

5°- Nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines selon la Revendication 2, caractérisés en ce que, dans les composés de formule II dans lesquels R_4 est un groupement G, le substituant R_1 est, de préférence, 35 dans le cas où Y représente un atome d'oxygène ou un groupement $-NH-$:

- un atome d'hydrogène, un groupement nitro- en position 3 ou 4, ou

- un groupement guanidine en position 3 ou 4,
tandis que R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en position 4 ou en position 3, ou un groupement alcoxy- en position 3 ou 4 ou acyloxy- en position 2 ou 4.

5 6°- Nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines selon la Revendication 2, caractérisés en ce que, dans les composés de formule générale II dans lesquels R_1 est un groupement amine et dans le cas où Y représente un atome d'oxygène :

10 - le substituant R_4 est, de préférence, un groupement amino- et,
- R_3 est, de préférence, un groupement amido- ou sulfonamido- éventuellement substitué ou un groupement sulfoalkyle ou thioalkyle,

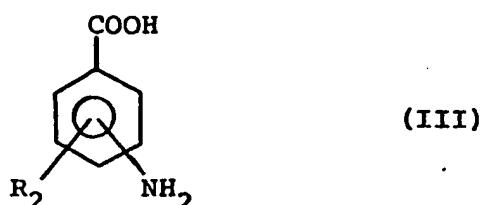
15 tandis que R_2 est un atome d'hydrogène.

7°- Nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines selon la Revendication 2, caractérisés en ce que, dans les composés de formule générale II dans lesquels R_4 est un groupement amine éventuellement substituée :

20 - le substituant R_1 est, de préférence, dans le cas où Y représente un atome d'oxygène ou un groupement $-NH-$, un atome d'hydrogène ou un groupement amino- et
- R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ou alcoxy-,

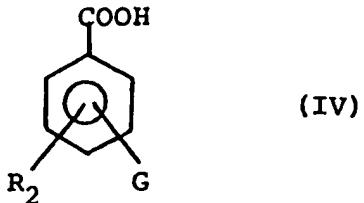
25 R_1 et R_2 ne pouvant pas être simultanément des atomes d'hydrogène.

8°- Procédé de préparation des nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines selon l'une quelconque des Revendications 1 à 7, caractérisé en ce que lesdits dérivés sont obtenus par guanidination préalable d'un acide aminobenzénique de formule générale III ci-après :



dans laquelle R_2 a la même signification que ci-dessus, pour obtenir un acide guanidino-benzénique de formule générale IV ci-après :

5



que l'on condense, au cours d'une deuxième étape, avec un 10 composé de formule générale V ci-après :

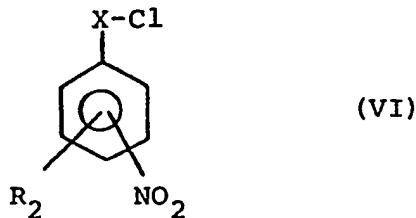


dans lesquels R_2 , Z et Y ont les mêmes significations que ci-dessus, pour obtenir un composé de formule générale I.

9°- Procédé selon la Revendication 8, caractérisé 15 en ce que l'on utilise pour l'étape de condensation, à la place de l'acide guanidino-benzénique de formule générale IV, son chlorure d'acide.

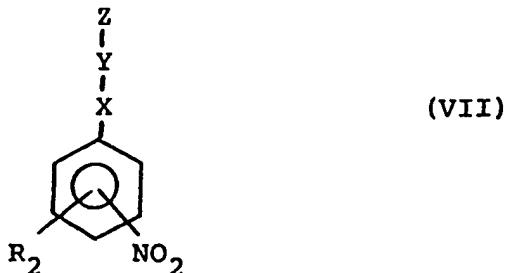
10°- Procédé de préparation des nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines selon l'une 20 quelconque des Revendications 1 à 7, caractérisé en ce que lesdits dérivés sont obtenus par condensation préalable d'un composé de formule générale VI ci-après :

25



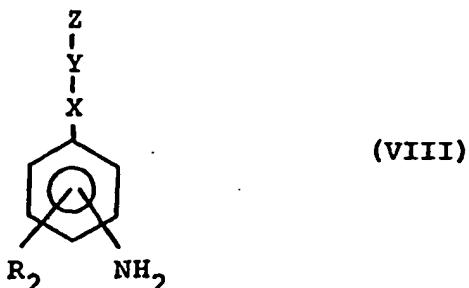
dans laquelle X est un groupement $-CO-$ ou $-SO_2-$ et 30 R_2 a la même signification que ci-dessus, avec un composé de formule générale V, pour obtenir un composé de formule générale VII ci-après :

35



dont on réduit le groupement nitro- pour obtenir l'amine correspondante de formule générale VIII ci-après :

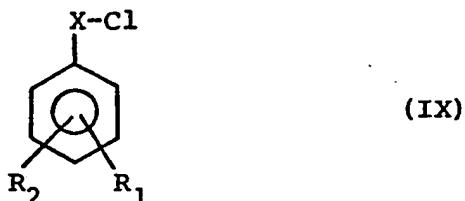
5



10 dont on réalise la guanidination en dernière étape pour obtenir un composé de formule générale I.

11°- Procédé de préparation des nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines selon l'une quelconque des Revendications 1 à 7, caractérisé en ce que
15 lesdits dérivés sont obtenus par condensation, au cours d'une première étape, d'un composé de formule générale IX ci-après :

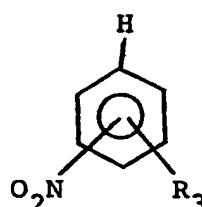
20



où X, R₁ et R₂ ont les mêmes significations que ci-dessus, avec un composé de formule générale V dans lequel

25

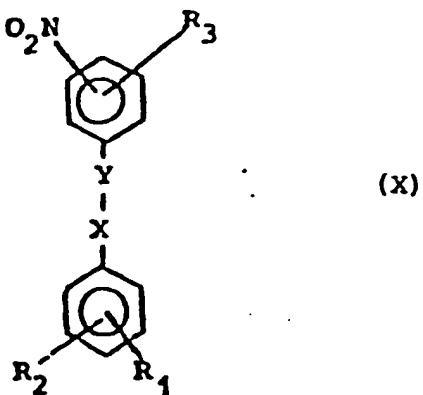
Z est un groupement



30

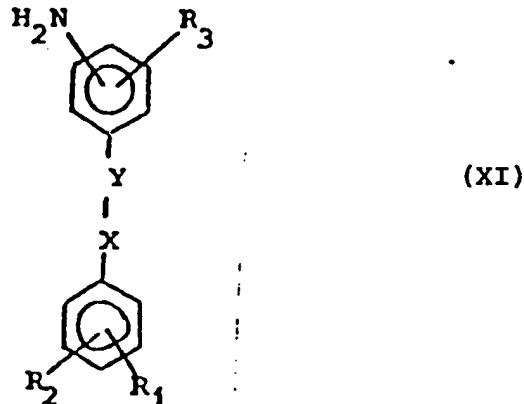
pour obtenir un composé de formule générale X ci-après :

35



dont on réduit, au cours d'une deuxième étape, la fonction nitro- pour obtenir l'amine correspondante de formule générale XI ci-après :

5



10

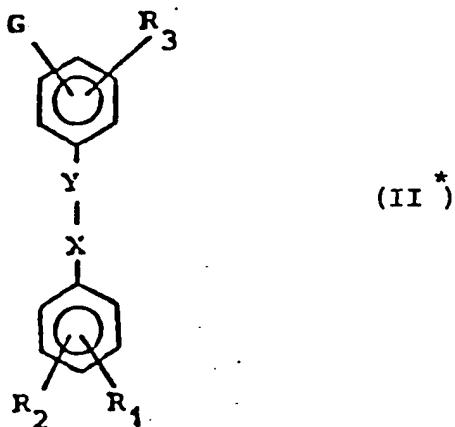
20

25

30

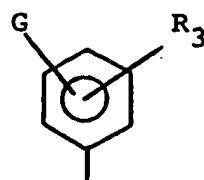
35

dont on réalise, au cours d'une troisième étape, la guanidination pour obtenir le composé de formule générale II* ci-après :



dans laquelle R₁, R₂, R₃, X et Y ont la même signification que ci-dessus.

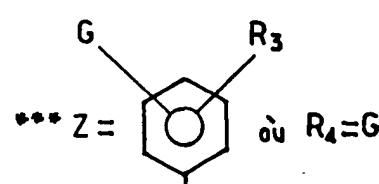
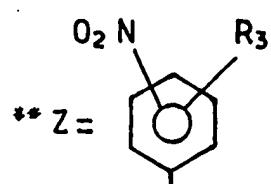
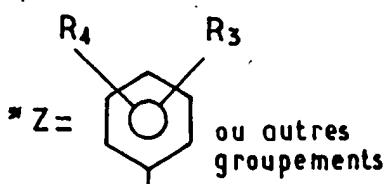
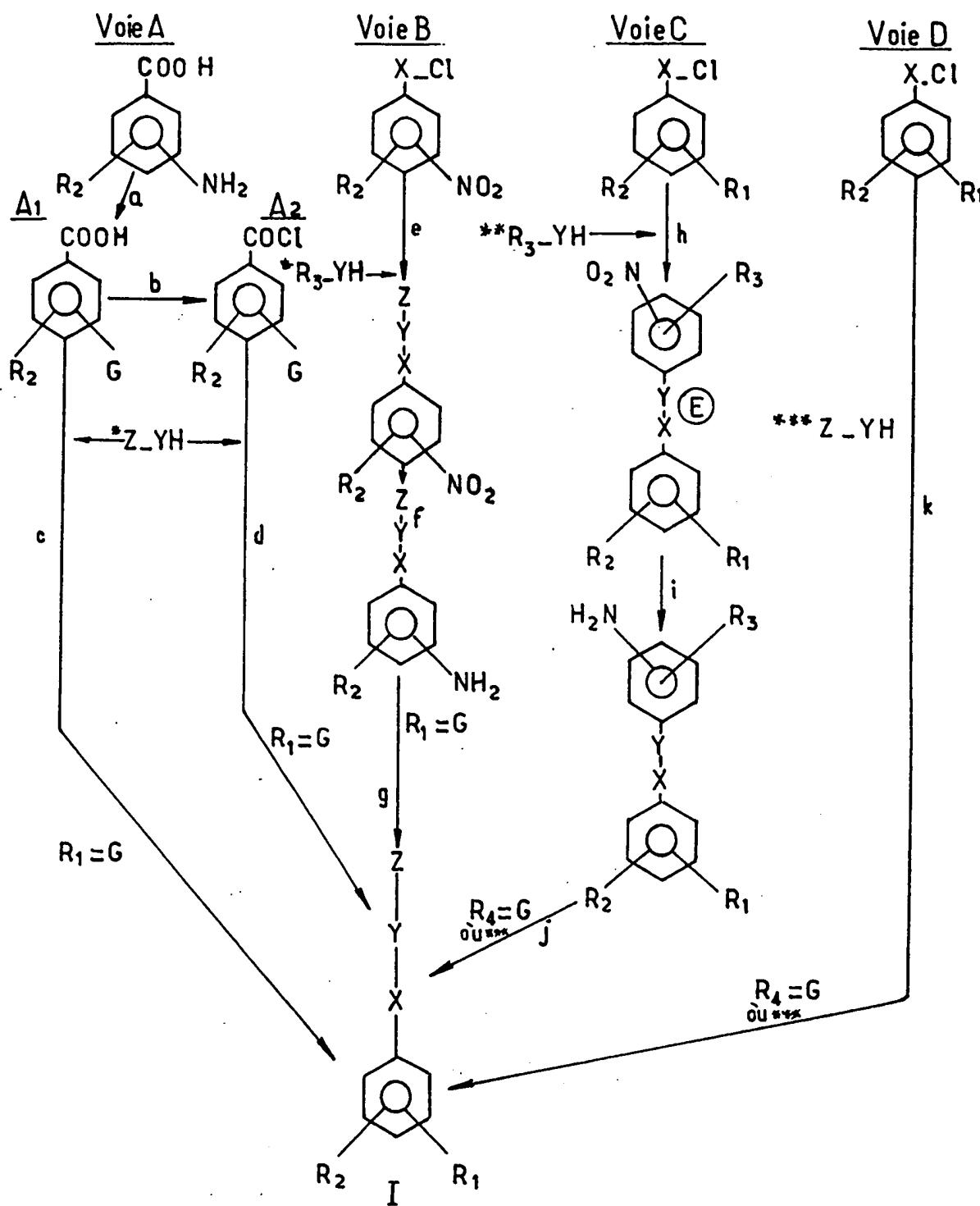
12°- Procédé de préparation de nouveaux dérivés substitués d'arylamines et d'arylguanidines selon l'une quelconque des Revendications 1 à 7, caractérisé en ce que lesdits dérivés sont obtenus par condensation d'un composé de formule générale IX avec un composé de formule générale V dans lequel Z est un groupement :



pour obtenir un composé de formule générale II* dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , X et Y ont la même signification que ci-dessus.

13°- Procédé de préparation de nouveaux dérivés substitués d'arylaminés et d'arylguanidines selon l'une quelconque des Revendications 2 à 7, dans lesquels R_1 et R_4 sont identiques et représentent tous deux un groupe guanidine, caractérisé en ce qu'on prépare tout d'abord un composé de formule générale II dans lequel R_1 est un groupe G et R_4 est un groupe nitro-, en mettant en oeuvre le procédé selon les Revendications 8, 9 ou 10, puis en ce qu'on réalise la réduction sélective du groupe nitro- de ce composé, puis la guanidination de l'amine correspondante obtenue, en mettant en oeuvre les deuxième et troisième étapes du procédé selon la Revendication 11.

15 14°- Nouveaux médicaments doués d'activités thérapeutiques, caractérisés en ce qu'ils contiennent en tant que constituant actif, au moins un dérivé substitué d'arylamine et d'arylguanidine doué d'une activité inhibitrice à l'égard des protéases et notamment des sérine-protéases, 20 selon l'une quelconque des Revendications 1 à 7.



THIS PAGE BLANK (USPTO)